

L'Infection ourlienne expérimentale

Etude de l'inoculation au lapin
par voie sous-occipitale
du liquide céphalo-rachidien de méningite ourlienne

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 5 Juin 1937

POUR OBTENIR LE TITRE DE
DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY
(Mention Médecine)

PAR

CHAHIDI (Hassan)

né le 16 mars 1904, à Méched (Iran)

Examineurs de la Thèse :	{	MM. de LAVERGNE, Professeur. Président.	}	Juges.
		SIMONIN, Professeur		
		FLORENTIN, agrégé		
		KISSEL, Agrégé		

*Le Candidat répondra aux questions qui lui seront posées
sur les diverses parties de l'enseignement médical*

NANCY
IMPRIMERIE GEORGES THOMAS
Angle des rues de Solignac et Henri-Lepage

1937



Digitized by the Internet Archive
in 2026

L'Infection ourlienne expérimentale

Etude de l'inoculation au lapin
par voie sous-occipitale
du liquide céphalo-rachidien de méningite ourlienne

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 5 Juin 1937

POUR OBTENIR LE TITRE DE
DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY
(Mention Médecine)

PAR

CHAHIDI (Hassan)

né le 16 mars 1904, à Méched (Iran)

Examineurs de la Thèse :	{	MM. de LAVERGNE, Professeur. Président.	{	
		SIMONIN, Professeur		Juges.
		FLORENTIN, agrégé		
		KISSEL, Agrégé		

*Le Candidat répondra aux questions qui lui seront posées
sur les diverses parties de l'enseignement médical*

NANCY
IMPRIMERIE GEORGES THOMAS
Angle des rues de Solignac et Henri-Lepage

1937

UNIVERSITÉ DE NANCY - FACULTÉ DE MÉDECINE

Doyen: M. L. SPILLMANN, O *, I *

Professeurs honoraires: MM. NICOLAS, *, I *; WEISS, O *, I *;
BOUIN, O *, I *; ANCEL, *, I *; GARNIER, *, I *; MACÉ, *, I *;
P. PARISOT, O *, I *; DUFOUR, *, I *.

PROFESSEURS :

Anatomie pathologique	M. L. HOCHÉ, O *, I *
Clinique des maladies syphilitiques et cutanées	M. L. SPILLMANN, O *, I *
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie	M. FRÉLICH, *, I *
Physiologie	M. M. LAMBERT, *, I *
Clinique obstétricale et Accouchements	M. A. FRUHINSHOLZ, O *, I *
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	M. P. JACQUES, *, I *
Clinique de chirurgie urinaire	M. P. ANDRÉ, *, I *
Histologie	M. R. COLLIN, *, I *
Anatomie descriptive	M. M. LUCIEN, *, I *
Clinique chirurgicale	M. G. MICHEL, *, I *
Clinique médicale	M. L. RICHON, *, I *
Chimie médicale	M. H. ROBERT, *, I *
Clinique médicale	M. M. PERRIN, *, I *
Hygiène et médecine préventive	M. J. PARISOT, C *, I *
Clinique chirurgicale	M. HAMANT, *, I *
Clinique ophtalmologique	M. P. JEANDELIZE, *, I *
Hydrologie	M. SANTENOISE, *, I *, A *
Clinique des maladies des enfants	M. L. CAUSSADE, *, I *
Bactériologie et parasitologie médicale	M. DE LAVERGNE, *, I *
Thérapeutique	M. P. SIMONIN, I *
Professeurs sans chaire	M. L. JOB, *, I *
	M. WATRIN, *, I *
	M. BINET, *, I *

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES :

Clinique des maladies tuberculeuses	M. ABEL, *, I *, agrégé.
Pathologie générale	M. P. SIMONIN, I *, professeur.
Clinique gynécologique	M. DROUET, I *, agrégé.
Pathologie externe	M. A. BINET, *, I *, profes. s. ch.
Clinique des maladies contagieuses	M. GUILLEMIN, A *, agrégé.
Clinique des vieillards	M. DE LAVERGNE, *, I *, profess.
Propédeutique dermatologique	M. DROUET, I *, agrégé.
Médecine opératoire	M. WATRIN, *, I *, pr. s. chaire.
Electrothérapie et radiologie	M. M. BARTHÉLEMY, *, I *, ag. i.
Accouchements (cours théorique)	M. G. LAMY, *, I *, ch. du c., ag. i.
Obstétrique	M. JOB, *, I *, prof. sans chaire.
Clinique propédeutique médicale	M. VERMELIN, *, I *, agrégé.
Anatomie et Médecine légale	M. KISSEL, I *, agrégé.
Pathologie interne	M. MUTEL, *, I *, agrégé.
Clinique des maladies mentales	M. ABEL, *, I *, agrégé.
Education physique (i)	M. HAMEL, *, docteur.
Physiologie du travail	M. L. MERKLEN, A *, agrégé.
Clinique neurologique (i)	M. L. MERKLEN, A *, agrégé.
Propédeutique O.-R.-L. (i)	M. MICHON, docteur.
Parasitologie	M. AUBRIOT, docteur.
	M. DOMBRAY, docteur.

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

MM. MERKLEN, A *	MM. POURSINES, détaché.	MM. GUILLEMIN, A *
FLORENTIN, A *	MELNOTTE, O *	ABEL, *, A *
BODART, *	MUTEL, *, I *	KISSEL,
CHALNOT,	VERMELIN, *, A *	DROUET, A *
WOLFF, A *		

AGRÉGÉS LIBRES :

MM. G. GROSS, *, I *; S. RÉMY, I *; BUSQUET, I *;
BARTHÉLEMY, *, I *; LAMY, *, I *.

M. E. TRIBOLET, I *, Secrétaire.

(i) Fondation de l'Université.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ni les approuver ni les imputer.



A LA MÉMOIRE DE MES PARENTS

A MA FAMILLE

A mes Amis



A notre Maître et Président de Thèse

M. LE PROFESSEUR DE LAVERGNE

Professeur de Bactériologie
Chevalier de la Légion d'honneur

A M. LE PROFESSEUR SIMONIN

Professeur de Théraputique et chargé de la Clinique
des Maladies Tuberculeuses

A M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ FLORENTIN

A M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ KISSEL

Chargé de la Clinique Propédeutique Médicale

AVANT-PROPOS

Parvenu au terme de nos études médicales, et avant de présenter notre thèse qui en est le couronnement, il nous est agréable de jeter un regard en arrière et de mesurer tout le chemin parcouru.

L'un des meilleurs souvenirs de notre carrière sera certainement les jours passés dans cette Université étrangère, dans cette Faculté de Médecine de Nancy où depuis sept années nous n'avons cessé de fréquenter les laboratoires et les services hospitaliers et d'y recevoir l'accueil le plus cordial.

Nous remercions tout particulièrement le Doyen de la Faculté, M. le Professeur SPILLMANN, qui nous a constamment témoigné une grande bienveillance

Nous sommes heureux de pouvoir exprimer ici notre reconnaissance et notre admiration la plus profonde à M. le Professeur DE LAVERGNE qui, trois années durant, nous a témoigné une bienveillance toute paternelle, nous encourageant, nous guidant dans nos travaux, développant notre culture médicale et même générale et nous faisant paraître bien court et bien heureux le temps passé dans son service des maladies contagieuses et en son laboratoire de bactériologie.

Nous n'oublierons jamais son enseignement si vivant et si original, sa parole éloquente, et moins encore son esprit si profond, vrai créateur d'idées.

Nous sommes fier qu'il ait bien voulu présider aujourd'hui cette thèse qu'il a inspirée et aidée de ses conseils et nous le remercions de l'honneur qu'il nous fait.

Nos remerciements vont aussi à M. le Professeur SIMONIN qui a bien voulu faire partie de notre jury de thèse et qui nous a toujours si vivement intéressé par son enseignement si clair et si pratique, tant au lit des malades que dans ses cours magistraux.

Que M. le Professeur agrégé FLORENTIN, le premier qui nous ait fait aimer le laboratoire, veuille bien accepter nos remerciements pour tous les conseils qu'il nous a prodigués et pour la collaboration qu'il a apportée à notre travail, notamment pour la reproduction des microphotographies, dont nous lui sommes redevable.

Enfin, nous voulons exprimer ici toute notre gratitude et notre admiration à M. le Professeur agrégé KISSEL. Nous lui devons beaucoup. A la clinique médicale, il a guidé nos premiers pas, nous initiant à la beauté de la médecine et nous la faisant aimer. Puis poursuivant son effort, il nous a montré les liens unissant la clinique et le laboratoire et a développé en nous le goût de la recherche. Au laboratoire de M. le Professeur DE LAVERGNE, il nous a mis au courant des techniques les plus subtiles et nous a fait profiter ainsi de son expérience et de son savoir. Nous ne saurions oublier la part effective qui lui revient dans l'ensemble de notre thèse, et notre joie est grande de l'honneur qu'il nous fait de bien vouloir la juger.

Nous tenons aussi à adresser un souvenir reconnaissant à M. le Docteur ACCOYER qui nous a toujours prêté un concours aimable et dévoué dont nous le remercions sincèrement.

Au Docteur COLSON, chef de laboratoire des Voies Urinaires dont les conseils pratiques nous sont si utiles et dans le laboratoire duquel nous avons fait les dosages chimiques de notre thèse.

A M^{lle} LEPOIRE, qui nous a apporté une aide précieuse, enfin à notre ami, le Docteur PICARD, qui a mis son talent de dessinateur à notre disposition.

Nous voudrions pour terminer assurer nos amis, les Docteurs HELLUY, R. WEILL et GAYET, de notre sympathie la plus cordiale.

INTRODUCTION

L'étude expérimentale, dont nous exposons ici la marche et les résultats, est limitée. Elle porte sur les effets de l'inoculation de liquide céphalo-rachidien d'homme atteint de méningite ourlienne, faite au lapin, par voie sous-arachnoïdienne. Elle énumère les preuves de ce que, par cette méthode, on peut réaliser une méningo-myélo-encéphalite ourlienne expérimentale.

Notre travail aurait mieux mérité son titre s'il eut mentionné ce qui se produit, chez le lapin, quand on inocule le même produit virulent, par d'autres voies; et après utilisation d'autres liquides susceptibles, eux aussi, de renfermer le virus ourlien.

Mais nous avons tenu à faire connaître les résultats positifs obtenus par une méthode déterminée, parce qu'ils peuvent, d'ores et déjà être utiles. Ce qui est essentiel, c'est qu'aucune cause d'erreur ne se soit glissée dans notre expérimentation. Cette crainte de l'erreur, nous l'avons eue jusqu'à l'obsession; pour l'éviter, nous avons, comme on le verra, multiplié d'une part les contre-épreuves et les expériences témoins, et d'autre part, reproduit maintes fois les mêmes expériences positives. Et nous nous sommes trouvés sur un terrain solide en constatant que l'in-

fection ourlienne expérimentale ne se traduit pas seulement par un seul processus de méningite, mais par une succession de lésions, dont l'enchaînement s'est retrouvé à maintes reprises.

Si, comme nous le croyons, nos conclusions sont bonnes, elles représentent déjà une méthode capable d'aider à une connaissance plus précise de la maladie humaine. Partant des seules données cliniques, les médecins ont transformé l'ancienne conception de l'infection ourlienne: L'atteinte glandulaire considérée si longtemps comme la manifestation essentielle de la maladie, ne serait plus qu'un épiphénomène au cours d'une infection par un virus d'abord et avant tout neurotrope. Sur cette question, comme sur beaucoup d'autres, la possibilité d'avoir à sa disposition une épreuve expérimentale « à la portée de tous », puisqu'elle s'opère sur le lapin, pourrait être d'une grande importance.

Peut-être notre espoir ne sera-t-il pas déçu.

HISTORIQUE

De très nombreuses recherches ont été consacrées à la découverte de l'agent des oreillons. Nous les rapporterons en adoptant la division suivante :

- A) Travaux anciens : Microbes figurés ;
- B) Travaux modernes : Virus filtrants.

L'importance donnée à ces deux ordres de travaux sera inégale. Nous serons brefs pour ce qui concerne les anciennes recherches quoique nous citerons toutes les tentatives publiées. Nous rapporterons, au contraire, l'essentiel des techniques et des résultats des auteurs modernes. N'est-il pas nécessaire, en effet, d'exposer de façon précise, fût-elle un peu longue, l'argumentation des auteurs contemporains, puisque leurs conclusions sont divergentes, et que, jusqu'ici, la nature des oreillons n'a pas été démontrée de façon indiscutable, par défaut d'une méthode sûre et à portée de tous.

A) TRAVAUX ANCIENS - MICROBES FIGURÉS

Le caractère épidémique des oreillons se trouve déjà mentionné dans les écrits du Père de la Médecine : HIPPOCRATE. Pour la première fois, la notion

de contagion est émise par LAGHI, de Bologne, en 1755. Elle traversera les siècles, malgré l'opinion de dissidents, tels que BEHIER, FRANCK, BOUCHUT et VIRCHOW qui considéraient les oreillons, soit comme une maladie « a frigore », soit comme une manifestation rhumatismale, soit comme une rétention due à un catarrhe du canal de Sténon.

De même, et depuis HIPPOCRATE, a-t-on admis généralement que les oreillons représentent une maladie autonome, malgré les affirmations de PRATOLONGO (1782), de GUENEAU DE MUSSY (1875), de SERVIER (1878), de CAHUETTE (1883), qui soutiennent que les oreillons ne sont qu'une variété de « fièvres éruptives ».

*
* *

Dès le commencement de l'ère pastorienne, on se met à rechercher l'agent des oreillons. La première tentative est faite par ECKLOUND en 1880, qui avait remarqué, dans l'urine d'un malade, la présence de microbes variés et tout particulièrement d'un « bacille ».

En 1881, l'étude bactériologique des oreillons est systématiquement entreprise, à l'occasion d'une épidémie régnant à l'Ecole Polytechnique. Le Médecin de l'Ecole, VEDERNES, demande l'avis de CAPITAN et CHARRIN. Ceux-ci examinent le sang des malades, recueilli par piqûre de l'oreille. A l'examen direct, ils y trouvent un grand nombre de microbes de morphologie variée: bâtonnets et micrococci, soit isolés, soit groupés en diplocoques ou en chaînettes. Ils retrou-

vent ces mêmes microbes par culture en bouillon. Ils inoculent ces microbes aux animaux de laboratoire, mais l'expérimentation reste « inefficace ».

Au mois d'août de la même année, ROUX, puis en novembre PASTEUR et ROUX se rendent à l'Ecole Polytechnique. PASTEUR ne trouve rien dans le sang; et VEDERNES écrit: « PASTEUR ne considère pas ses recherches comme définitives; il désire, quand l'occasion s'en présentera, renouveler l'épreuve et diriger ses recherches sur la salive des malades ».

En 1883, CAPITAN et CHARRIN reprennent leurs recherches. Ils retrouvent dans le sang (piqûre de l'oreille) bâtonnets et cocci. Ils remarquent qu'au moment de l'apparition d'une complication, les microbes disparaissent du sang.

BOUCHARD (cité dans la thèse de KARTH, (1883) ne rencontre pas, lui, de microbes dans le sang. Par contre, il trouve des bâtonnets dans la salive et, dans l'urine, des bâtonnets et des spores.

NETTER 1883-1884 examinant dans le service de JACCOUD, le sang d'un ourlien et le liquide extrait par ponction d'une parotide tuméfiée, y constate la présence de microbes. Mais JACCOUD reste sceptique sur leur signification.

En 1885, OLIVIER, signale, dans le sang et les urines, la présence de cocci et de bâtonnets analogues à ceux décrits par CAPITAN et CHARRIN.

La même année, BOINET fait des remarques toutes semblables. Un peu plus tard, dans le laboratoire de CHAUVEAU, il isole surtout des cocci, qu'il cultive et

inocule à des animaux de laboratoire, reproduisant ainsi, le plus souvent, des suppurations.

En 1889, BORDAS isole du sang *Bacillus Parotidis*, immobile, ne liquéfiant pas la gélatine, et sporulé. Il le retrouve dans la salive, et dans les croûtes desséchées s'étant produites au niveau des commissures labiales d'un ourlien.

LAVERAN et CATRIN, en 1893, décrivent, l'ayant trouvé dans le sang, dans la sérosité obtenue par ponction de parotide et de testicule (orchite) un coccus Gram positif, isolé ou en diplocoques.

Le microbe de LAVERAN et CATRIN est retrouvé par ANTONY, 1893, qui signale que certaines souches de ce coccus produisent un pigment jaune.

Pour LETZERICH (1895), il s'agit d'un bacille sporulé.

BUSQUET et FERRÉ au contraire (1895) pensent qu'il s'agit d'un diplostreptocoque, et développent l'hypothèse des oreillons variante de streptococcie.

*
* *

Au cours des recherches de BUSQUET et FERRÉ se produisit un incident. Les auteurs injectent la culture de leur diplostreptocoque à un chien. Or, le garçon qui soignait l'animal et un autre sujet qui remplaçait parfois le garçon, contractent les oreillons. Et les auteurs se demandent s'il ne s'agit que d'une simple coïncidence ou d'une contagion.

Mais, en 1897, LAVERAN communique à l'Académie de Médecine un mémoire de BUSQUET sur la

transmission des oreillons de l'homme au chien. BUSQUET, en effet, avait été lui-même atteint d'oreillons au début de juillet. Et le 28 juillet, son chien, qui avait la mauvaise habitude de lècher les crachats, paraît triste et sans appétit. Le 29, les symptômes s'accusent; une légère tuméfaction des parotides apparaît, qui s'accroît le 30. Un vétérinaire confirme le diagnostic d'oreillons, porté par BUSQUET sur son chien. Un diplo-streptocoque est retrouvé dans la salive du chien, recueillie à l'origine du canal de Sténon.

Dans cette communication, il était fait allusion à une observation de SHÜSSELE et HERWIG, citée par FRIEDELBERGER et FROHNER, sur l'existence d'oreillons chez le chien. Il y était aussi rappelé les travaux de MACREY et WALSCH qui, étudiant en 1896 une épidémie d'oreillons, découvrent dans le sang un diplocoque ne liquéfiant la gélatine que tardivement, et signalent un cas d'oreillons chez un chien jouant avec un enfant atteint d'oreillons. A la vérité, MACREY et WALSCH échouent dans leurs tentatives de faire apparaître systématiquement les oreillons chez le chien, en mettant ces animaux en contact avec des malades.

Ce n'était pas fini. En 1900 BUSQUET et BOUDEAU font une nouvelle communication sur les oreillons chez le chien. Ils avaient observé chez un chien, qui avait joué avec le coton ayant servi au pansement d'un chien présentant une infection ourlienne, l'apparition de troubles généraux et d'une tuméfaction des parotides. Là encore, la culture de la salive montrait

la présence d'un diplocoque. Et ils concluent qu'il existe chez le chien une maladie infectieuse susceptible de se transmettre et qui répond «magnifiquement» à ce qu'on appelle les oreillons.

*
* *

En 1898, dans la clinique de LEYDEN, BEIN et MICHAELIS, avaient isolé, du sang et de la salive, un diplocoque Gram négatif ressemblant à un méningocoque, mais plus petit. Les cultures ne purent, du reste, reproduire expérimentalement les oreillons.

FRIEDEL PICK (1902) trouve aussi dans une sérosité retirée par ponction de la parotide, un coccus se rapprochant du méningocoque.

Et nous arrivons aux travaux de P. TEISSIER et ESMEIN (1904-1906) attribuant à un tétragène le pouvoir de faire apparaître les oreillons et leurs complications.

P. TEISSIER et ESMEIN estiment que le tétragène existe dans le sang circulant aux premiers jours des oreillons: chez 45 malades, l'hémoculture a donné 33 résultats positifs.

Il existe aussi dans la salive: un prélèvement étant fait à l'orifice du canal de Sténon chez 10 malades, la culture a donné 6 fois le tétragène à l'état de pureté, et 3 fois, associé à d'autres microbes.

Le même germe fut retrouvé dans l'enduit d'une angine pultacée chez un ourlien, dans un abcès, et dans le liquide céphalo-rachidien d'une méningite ourlienne.

Les auteurs inoculent le tétragène au singe, à des rats, aux lapins (peu réceptifs, disent-ils), au cobaye (réactif de choix): il provoque des abcès à pus visqueux, des septicémies avec production de micro-abcès dans les viscères; injecté dans la vaginale, de la vaginalite. Et les auteurs croient avoir retrouvé à l'examen histologique des viscères, des lésions comparables à celles provoquées par les oreillons, et décrites par LEMOINE et LAPPASSET (1905).

Enfin, le sérum de 11 malades sur 12, agglutinait le tétragène entre 1/50° et 1/100°. La réaction commençait à partir d'une et trois heures de contact; une fois, au bout de 5 minutes.

DOPTER a indiqué à P. TEISSIER et ESMEIN que, chez un soldat mort d'infection ourlienne, il avait trouvé dans le testicule un germe comparable à celui qu'ils ont décrit.

KARENTCHEWSKY (1907), avait obtenu des résultats analogues.

Plus tard, dans l'article « Oreillons » du Nouveau Traité de Médecine, 1922, P. TEISSIER a écrit: « nous devons reconnaître qu'en dépit de ces preuves l'incertitude subsiste; que le microcoque étudié par nous, et assimilé au microcoque de LAVERAN et de CATRIN, n'a pas acquis droit de cité... ».

*
* *

Les recherches de P. TEISSIER et ESMEIN sont les dernières qui aboutissent à reconnaître, comme agent des oreillons, un microbe figuré, aisément cultivable et trop gros pour traverser les filtres.

Depuis lors, d'innombrables cultures de sang et de liquide céphalo-rachidien, de très nombreux examens de salive ou de suc obtenu par ponction parotidienne, n'en ont jamais décelé de façon systématique. S'il en existait, tant de recherches n'auraient pas manqué de les mettre en évidence, de la même façon que le *Bacille typhique* est rencontré dans le sang, la rate, la bile et les selles des typhiques.

On peut donc considérer aujourd'hui comme certain que le virus ourlien n'appartient pas à la classe des microbes visibles, aisément cultivables, trop gros pour traverser les filtres.

Et c'est ainsi que l'on fut conduit à rechercher si l'agent des oreillons appartient au groupe des ultra-virus.

Les recherches qui, jusqu'ici, avaient été faites suivant les méthodes bactériologiques vont faire place à des travaux conduits d'après la méthode expérimentale.

B) TRAVAUX MODERNES - VIRUS FILTRANTS

GRANATA semble avoir été le premier auteur qui essaya de démontrer que l'agent spécifique des oreillons est un virus invisible et filtrant; ses travaux datent de 1908.

Il utilisait un filtrat de salive sur Bougie Berkefeld.

L'inoculation était faite au lapin, par voie cornéenne, intraveineuse et intraparotidienne. Les résultats ont été: par voie intra-veineuse, élévation de tempéra-

ture de 3 jours; par voie intra-glandulaire, tuméfaction durable sans suppuration; par voie intra-cornéenne, apparition d'amas de granulations réfringentes.

L'auteur insiste alors sur les granulations de la cornée, et celles toutes semblables qu'il retrouve dans la parotide enflammée. Il estime que les oreillons sont dus à un virus filtrant et cultivable, semblable au virus de la pneumonie des bovidés, à la limite de la visibilité.

*
* *

De 1908 à 1913, on ne trouve dans la littérature aucune publication sur l'étiologie des oreillons. Mais en 1913, Ch. NICOLLE et CONSEIL reprennent le sujet.

Ils vérifient que le suc parotidien ne renferme aucun microbe visible au microscope ni à l'ultramicroscope.

Ils inoculent ensuite dans la parotide du singe, le produit de ponction d'une glande enflammée. Dans un cas (Bonnet chinois n° I), aucune réaction n'est constatée jusqu'au 27^e jour; à cette date, poussée de température et frissons. Cet état de fièvre dura 7 jours, sans gonflement appréciable des glandes salivaires ou des testicules.

Mêmes résultats avec un Bonnet chinois n° II inoculé avec une sérosité prélevée au 5^e jour de la maladie. La réaction restée exclusivement générale, se fit un peu plus tôt, au 16^e-19^e jour.

Enfin, à l'occasion d'un groupement épidémique familial qui permit de recueillir une quantité assez notable de sérosité, ils inoculèrent un 3^e Bonnet chinois, et réinoculèrent Bonnet chinois II, antérieurement injecté. Bonnet chinois III présente au 26^e-30^e jour une élévation de température et un léger gonflement de la parotide gauche, avec réaction douloureuse au niveau de l'articulation temporo-maxillaire du même côté (l'animal ne pouvait pas vider sa bajoue gauche). Et l'examen du sang montra une mononucléose. Bonnet chinois II ne présenta aucun trouble.

« Si fruste que soit, concluent les auteurs, cette infection, elle n'en est pas moins spécifique, puisqu'une première atteinte expérimentale vaccine contre l'inoculation d'épreuve... La longue durée d'incubation de la maladie expérimentale cadre avec celle de la maladie naturelle. Enfin la mononucléose se rencontre également chez l'enfant et chez le singe ».

*
* *

En 1914, un auteur anglais, GORDON, expérimente sur des singes (M. Rhesus ou *Cynomolgus*). Produit virulent : Eau de lavage de bouche d'ourliens typiques sans complications, filtrée sur bougie Berkefeld. Voies d'inoculation : intra-cérébrale après trépanation ; intra-veineuse ou péritonéale.

10 singes sont inoculés par voie intra-cérébrale (5 de chaque espèce). Quatre succombent (dont 3 *Cynomolgus*). Un tombe malade, puis se remet, 5 ne montrent rien. L'auteur conclut de cette expérience que

l'espèce *Cynomolgus* est plus sensible à l'infection que l'espèce *Rhesus*.

Dans une deuxième série d'expériences, injection à 2 singes (1 *Cynomolgus* et 1 *Rhésus*) du filtrat d'eau de lavage de bouche de 3 ourliens. Le *cynomolgus* est injecté par voie intra-cérébrale; le *Rhesus* par voie intra-veineuse et péritonéale. Le premier mourut; le deuxième présenta vers le onzième jour un petit gonflement glandulaire avec raideur dans les mâchoires, sans aucun signe méningé.

Tous les animaux morts à la suite de l'infection expérimentale ont présenté les mêmes signes: au début, bien portants, ne présentant ni parésie, ni paralysie, et seulement peut-être quelques signes d'irritation méningée. Ponctionnés alors, le liquide céphalo-rachidien apparaissait trouble, sans pression anormale. Le liquide contenait 1.500 cellules par mm³, dont 82 % de lymphocytes; 12 % de polynucléaires et 6 % de cellules endothéliales. Ce liquide était bactériologiquement stérile.

A l'autopsie et à l'examen histopathologique, l'auteur remarquait: infiltration lymphocytaire des méninges; dans le cortex cérébral et la moelle, congestion, petites hémorragies capillaires; dégénérescence cellulaire en certains points (chromatolyse, vacuolisation); augmentation des cellules gliales, de ci de là.

La parotide était généralement intacte. Chez un animal, toutefois, on notait dans la parotide, une réaction interstitielle avec de petits nodules inflammatoires.

Quelquefois, dégénérescence graisseuse ou sclérose interstitielle du foie et des reins.

L'auteur ne put réaliser de passages, avec la matière cérébrale.

En conclusion, l'auteur admet que les oreillons sont dus à un virus filtrable et invisible, transmissible expérimentalement par la voie cérébrale, ce qui explique les complications nerveuses si communes au cours des oreillons.

*
* *

De 1916 à 1921, une expérimentatrice américaine, Martha WOLLSTEIN, effectue un ensemble de travaux fort intéressants.

En une première série d'expériences, elle utilisait comme matériel, le produit de lavage de bouche filtré sur bougie Berkefeld. Comme animal, elle prenait le jeune chat. Sans anesthésie, elle inoculait le filtrat soit dans la glande parotide, soit dans le testicule.

Dès le deuxième jour, la température s'élevait de 0°,5 à 0°,8. A partir du sixième au neuvième jour, la glande inoculée augmentait de volume, s'enflammait; les animaux perdaient l'appétit. L'examen hématologique montrait de la leucocytose (de 8.400 à 32.000). Les signes locaux de tuméfaction duraient de 2 à 5 jours; la fièvre persistait plus longtemps. Puis tout rentrait dans l'ordre.

Des passages furent réalisés. Des parotides enflammées, prélevées, broyées, puis filtrées, injectées de la même façon que précédemment, faisaient apparaître chez les chats la même infection. La virulence

s'exaltait aux premiers passages, puis après, c'était l'inverse qui se produisait.

Des expériences témoins furent faites avec des extraits de glande normale, de la salive de personnes saines, de l'eau physiologique. Rien n'était provoqué chez les chats en expérience, sinon une petite poussée thermique.

A l'examen anatomo-pathologique, les glandes parotides apparaissaient macroscopiquement augmentées de volume, avec, à la section, un aspect granuleux; les ganglions correspondants étaient hypertrophiés; la muqueuse buccale était plus rouge que normalement. A la surface des testicules inoculés, existait un enduit grisâtre.

Au microscope, les lésions parotidiennes étaient assez inconstantes: on notait en général un aspect congestif, des altérations épithéliales et, dans le tissu interstitiel, une infiltration monocytaire et aussi de petits nodules inflammatoires. Au niveau du testicule, les lésions étaient plus constantes, portant sur l'épithélium glandulaire.

M^{me} WOLLSTEIN réinoculant un chat pour la deuxième fois, constata qu'il ne réagissait pas du tout. D'autre part, le produit virulent mis au contact de sérum immun, se montrait incapable de produire l'infection expérimentale.

D'après l'auteur, le virus se trouve dans la salive jusqu'au troisième jour de la maladie, constamment; il est moins constant jusqu'au neuvième, puis il disparaît complètement.

L'injection du sang de malade, défibriné, donnait les mêmes symptômes que le filtrat salivaire.

Dans une deuxième série d'expériences, M^{me} WOLLSTEIN, 1921, injecte au chat, du filtrat salivaire par voie sous-arachnoïdienne. Le lendemain, l'animal se montrait mal disposé et refusait de manger. Il ne présentait ni convulsions ni paralysies, mais un certain degré de strabisme. Le liquide céphalo-rachidien — stérile — contenait un grand nombre de cellules dont 66 % de polynucléaires, et renfermait des globulines. Cette maladie durait de trois à quatre jours, puis disparaissait. A l'examen histologique, dans un cas les méninges apparaissaient congestionnées avec une sorte d'exsudation, et présence de quelques nodules inflammatoires.

Cette méningite expérimentale était transmissible.

L'auteur conclut donc que l'agent des oreillons est un virus filtrant, dont la présence dans la salive et dans le sang des ourliens se démontre expérimentalement.

*
* *

KERMORGANT publia de 1925 à 1927 une série de travaux qui se trouvent réunis dans sa thèse.

Tout d'abord, il inocule à trois singes le culot de centrifugation de 50 cc. d'eau de lavage de bouche d'ourliens, par voie intra-parotidienne. Apparition d'une parotidite après incubation de: 7 jours chez un animal, 11 et 12 jours chez les 2 autres.

Chez un animal il y eut, en plus de la parotidite, du larmolement, et de la stomatite avec angine rouge.

Chez un second, on décèla 3 foyers de suppuration intra-parotidienne, sans que des microbes puissent y être mis en évidence. Chez le troisième, il y eut parotidite double et stomatite intense. Un de ces animaux fut soumis à une ponction lombaire: le liquide était hypertendu avec lymphocytose.

Dans la salive des ourliens et le culot de centrifugation de l'eau de lavage, KERMORGANT trouva un spirochète et un bacille, en symbiose.

Le spirochète, que l'on voit bien à l'ultra-microscope, présente un corps rigide, en hélice très serrée et très régulière; muni de cils, il est animé de mouvements brusques. Il se colore difficilement avec la fuchsine de Ziehl, très facilement par l'imprégnation argentique (Fontana-Tribondeau), ou encore par l'encre de Loeffler, le Giemsa, etc... Le spirochète peut être cultivé en anaérobiose, en milieux à base de sérum de lapin ou de cheval, à pH 6,7 et à température optima de 25-29°. Dans les cultures, ce spirochète apparaît soit sous sa forme typique, soit sous une forme granulaire qui représente probablement sa forme filtrante, soit sous forme corpusculaire, qui est sans doute une forme de dégénérescence. Quant au Bacille (Gram négatif), KERMORGANT le considère comme un saprophyte de la bouche, qui paraît utile, sinon indispensable, au développement du spirochète.

Avec une culture mixte (bacilles et spirochètes) KERMORGANT expérimente, par voie intra-testiculaire, sur des singes et sur des lapins.

Chez le singe, après une courte période d'inflammation banale, le testicule inoculé augmentait de volume

au quatrième jour; le cordon devenait dur, et, à l'examen histologique, on constatait de grandes zones de dégénérescence avec épaissement des enveloppes. Les canaux épидидymaires étaient infiltrés de leucocytes. Au 17^e jour, apparaissait une localisation sous-maxillaire.

Chez les lapins, KERMORGANT constate qu'il existe une immunité naturelle dans 50 % des cas. Mais les réceptifs réagissent très bien à l'infection expérimentale. La parotidite demandait une incubation plus longue que l'orchite. L'inflammation du testicule disparaissait au bout d'un mois; après 3-4 mois, il y avait atrophie de l'organe.

Inoculant isolément le Bacille, KERMORGANT constate que ce bacille est dénué de pouvoir pathogène.

Pour bien montrer l'action spécifique de son spirochète, KERMORGANT inocule des singes avec d'autres spirochètes et avec une culture de fuso-spirochètes de Vincent. Rien ne s'observe de semblable à ce que provoque l'inoculation de son spirochète. Celui-ci, du reste, avait pu être retrouvé dans un fragment de parotide enflammée, ou dans la sérosité d'orchite. De plus, le sérum des ourliens possède un pouvoir agglutinant vis-à-vis du spirochète, et non vis-à-vis des autres spirochétidés. Le sérum des ourliens peut même lyser le spirochète. Enfin, des animaux réinoculés ne réagissent plus du tout. Et avec des cultures atténuées (cultures sur sérum de cheval) KERMORGANT est arrivé à vacciner des singes et des lapins.

En conclusion, d'après KERMORGANT, l'infection ourlienne est due à un spirochète qui vit en symbiose

avec un bacille. Le spirochète présente des formes filtrables; il est capable de reproduire la maladie chez les singes et chez les lapins.

*
* *

En faveur de la nature spirochétienne du virus ourlien, nous rapporterons les travaux suivants, postérieurs aux recherches de KERMORGANT.

En 1927, René BÉNARD rapporte qu'il avait constaté en 1923 la présence d'un spirochète dans le liquide céphalo-rachidien d'une méningite ourlienne. Après la publication des travaux de KERMORGANT, il a pratiqué 18 ponctions lombaires chez des malades présentant des réactions méningées ourliennes, et a retrouvé le spirochète dans deux cas.

SABRAZES et BROUSTET ne confirment pas cette donnée.

*
* *

Nous en arrivons enfin à des recherches toutes récentes. En 1934, deux auteurs américains, JOHNSON et GOODPASTURE ont repris l'expérimentation sur les singes. Ils inoculaient l'eau de lavage de bouche des ourliens, non filtrée, dans le canal de Sténon des animaux. Au préalable, ils avaient injecté de la même façon de la salive de sujets sains chez deux singes (*Macacus rhesus*). Chez les témoins, les glandes augmentaient de volume d'abord, mais après 48-72 heures, elles revenaient à leur volume primitif; et à partir de ce moment, mis en observation pendant trois

semaines, les animaux ne présentèrent aucun signe anormal, local ni général.

Chez les animaux inoculés avec la salive d'ourliens, la parotide gonfle aussitôt puis l'augmentation de volume disparaît au bout de 48 heures. Vers le quatrième jour, ascension thermique qui se maintient deux jours; puis augmentation de volume qui réapparaît au même moment et pendant le même temps; une augmentation leucocytaire accompagne ces phénomènes. Prélevant un fragment de la glande enflammée, le broyant et l'émulsionnant en eau physiologique (stérilité vérifiée), les auteurs américains injectent cette émulsion de la même façon à d'autres singes, et retrouvent les mêmes effets pendant 7 générations.

Les glandes enflammées atteignaient jusqu'à quatre fois leur volume normal. Les ganglions correspondants étaient engorgés. La glande était œdématisée et parsemée de petits points hémorragiques. Au microscope, on remarquait dans les acini des lésions dégénératives, nécrotiques et des foyers interstitiels d'infiltration lymphocytaire.

Dans toute cette série d'expériences, les auteurs ont procédé à de nombreux examens bactériologiques et ultramicroscopiques; jamais ils n'ont observé ni germes visibles, ni spirochètes. Ils ont recherché tout particulièrement, sans jamais le trouver, le spirochète dans les organes. Et l'inoculation d'émulsion glandulaire donnait les mêmes effets, qu'elle fut filtrée ou qu'elle ne le fut pas.

Le virus paraît assez résistant: au froid, à la dessiccation, au contact avec la glycérine.

Les réinoculations ne donnaient aucun effet (immunité).

Mélangeant à l'émulsion ou à de la salive, du sérum d'ancien ourlien, les auteurs ne constatèrent pas de neutralisation certaine.

En résumé, JOHNSON et GOODPASTURE admettent que l'agent des oreillons est un virus cytotrope filtrable, capable de reproduire chez les singes une maladie semblable à celle de l'homme.

*
* *

La même année (1934), FINDLAY et CLARKE opèrent exactement comme JOHNSON et GOODPASTURE et obtiennent des résultats identiques.

Mais, de plus, ils utilisent la voie intra-testiculaire. Ils reproduisent une orchite, et la vérification histologique montre l'existence de foyers d'infiltration lymphocytaire, et un certain degré de dégénérescence des cellules des tubes séminifères.

En 1935, JOHNSON et GOODPASTURE reprennent leurs expériences sur un tout autre plan : ils injectent le produit pathogène venant du singe, à l'homme. Ils utilisèrent une souche ayant permis de réaliser 14 passages successifs chez l'animal en 16 mois ; sur un singe de la quatorzième génération, ils prélèvent une parotide enflammée, l'émulsionnent, et font pénétrer l'émulsion dans le canal de Sténon de 17 sujets humains volontaires. Le sujet gardait pendant 10 minutes l'émulsion dans sa bouche, puis un petit flocon de coton imbibé d'émulsion était mis au contact de l'ori-

fice du canal de Stenon et le patient le conservait pendant 15 minutes; cette opération se répétait le lendemain.

Sur les 17 sujets, 4 avaient eu récemment les oreillons; ils furent indemnes. Sur les 13 autres, 6 présentèrent une tuméfaction parotidienne, après incubation de 18 à 33 jours; un seul eut une parotidite double; les autres eurent des réactions moins caractéristiques.

*
* *

LEVADITI et ses collaborateurs, MARTIN, BONNEFOIS et M^{lle} SCHOEN, ont vérifié les expériences de JOHNSON et GOODPASTURE en 1935.

D'après eux, les singes inoculés présentaient, en général, des oscillations thermiques, mais n'ayant pas l'allure régulière qui figurait dans les travaux de JOHNSON et GOODPASTURE. Localement, il y avait bien une réaction précoce et passagère; puis, vers le 7^e-8^e jour, une nouvelle tuméfaction glandulaire. Mais ces réactions ne seraient pas constantes. De même, l'examen hématologique serait sans valeur, en raison des variations de la formule sanguine qui existent à l'état normal chez le singe.

Au point de vue histologique, les auteurs distinguent deux sortes d'altérations: inflammatoires et dégénératives. Les altérations inflammatoires présenteraient deux phases: une première banale, et une deuxième, la plus importante, constituée par des foyers multiples dans les tissus interstitiels, formés par des lymphocytes, des cellules plasmatiques, de

gros mononucléaires et de rares polynucléaires. Or, de pareilles lésions existent dans les cas de contrôle (inoculation de salive normale ou de principes inertes).

Les altérations dégénératives consistent en une vacuolisation épithéliale et une dégénérescence cytoplasmique oxyphile.

Examinant la parotide de singes neufs, LEVADITI et ses collaborateurs n'y trouvent aucune lésion comparable à celles observées chez les singes inoculés: l'indice histopathologique (nombre de foyers inflammatoires par champ de microscope) est égal à 0, alors qu'il était de 5,55 dans la parotide de singes inoculés avec une salive d'ourlien.

Les tentatives de passage à partir des fragments de parotide enflammée furent inconstants: 1 fois, l'I. H. fut de 5,5; en général il varie entre 0,4 et 2,8. De plus, il allait s'atténuant avec les passages.

LEVADITI et ses collaborateurs critiquent aussi les expériences de filtrabilité de JOHNSON et GOODPASTURE. En filtrant une émulsion glandulaire pathogène, on remarque que le filtrat est complètement inactif si l'on filtre sur bougie Chamberland L. 2, et peu actif sur bougie Berkefeld V.

Enfin, des essais de contamination par la voie intra-veineuse et par pulvérisation des voies respiratoires supérieures avec de la matière virulente, ont échoué. La parotidite expérimentale n'est pas transmissible, chez les singes, par contact prolongé. Néanmoins, les auteurs signalent qu'un aide de leur laboratoire avait contracté les oreillons en préparant

le matériel d'inoculation. Or, la salive de ce sujet avait été inoculée aux singes, avant qu'il n'eut les oreillons; dans la glande parotide du singe, cette salive avait déterminé un indice de 1,2; puis, ultérieurement, 4,3; 3,5; 4,7.

Pour LEVADITI et ses collaborateurs « de tels critères sont déficients et, en réalité, les choses se passent autrement que ne l'affirment les auteurs américains ». Car, pour eux, salive normale, sérum de cheval, tapioca..., provoqueraient des lésions analogues à celles que provoque la salive ourlienne.

Cependant, disent-ils, deux différences capitales séparent ces deux ordres de lésions. D'abord, l'intensité des lésions plus grande avec la salive ourlienne; ensuite, la possibilité de passages.

En conclusion, LEVADITI et ses collaborateurs estiment « qu'il existe, dans la salive mixte de sujets atteints de parotidite ourlienne, un élément pathogène capable de déclancher, chez certains simiens réceptifs, un syndrome clinique et histopathologique comparable à celui de la maladie humaine. Cet élément paraît offrir les caractères essentiels des virus filtrables; mais le même élément, ou tout au moins un principe analogue, se retrouve dans certaines salives normales, quoique en bien moindre quantité. Au surplus, les altérations microscopiques n'ont rien de spécifique, attendu qu'elles peuvent être déclenchées par des ultravirus autres que l'agent étiologique supposé de la parotidite ourlienne, voire même par certains principes inertes ».

*
* *

LEVADITI et ses collaborateurs, connaissant les derniers travaux de JOHNSON et GOODPASTURE, ont essayé avec MOLLARET de transmettre la parotidite expérimentale du singe, à un homme, par la même méthode que les Américains. Cette expérience resta négative, mais les auteurs remarquent qu'un seul essai n'est pas concluant.

RÉFLEXIONS SUR L'HISTORIQUE

On ne peut s'empêcher, en lisant tous les travaux publiés, de remarquer combien le problème de l'étiologie des oreillons apparaît difficile à résoudre. L'exemple le plus remarquable de ces difficultés n'est-il pas fourni par celui des auteurs américains dont nous avons parlé? Ils s'étaient — nous l'avons vu — proposé de trouver une solution à un problème qui paraissait simple: en injectant dans le canal de Stenon de singes, de la salive filtrée d'ourliens, s'ensuit-il ou non une parotidite expérimentale? Et nous avons vu que la réponse apportée a soulevé cependant de vives critiques. Et que dire des travaux antérieurs qui, sur tant de points, diffèrent les uns des autres, et même se contredisent!

Et cependant, les oreillons ne sont pas comme d'autres infections, l'herpès en particulier, qui apparaissent dans des conditions telles que la contagiosité ne s'impose pas et même que leur nature infectieuse a pu être discutée. Tout au contraire, personne ne peut mettre en doute que les oreillons représentent une maladie spécifique transmissible, contagieuse, ce qui, de toute évidence, suppose un virus.

Au milieu de tant d'incertitudes, une donnée peut être tenue pour acquise: l'agent des oreillons n'est pas un microbe visible, aisément cultivable, trop gros pour traverser les filtres. Si un tel microbe existait de

façon constante, dans le sang et les glandes salivaires des ourliens, tant de recherches — dont un grand nombre n'ont pas été publiées — n'auraient pas manqué de le mettre en évidence.

Il s'agit donc d'un ultra-virus. Ce qui le prouve, ce sont — en dehors même de l'absence de germe visible et aisément cultivable — les expériences concordantes de Ch. NICOLLE et CONSEIL, de GORDON, de Martha WOLLSTEIN, de KERMORGANT, de JOHNSON et GOODPASTURE, de FINDLAY et CLARKE. Ces auteurs n'ont utilisé ni le même matériel d'expérience, ni les mêmes espèces animales, ni les mêmes voies d'inoculation. Mais tous ont vu se produire, à la suite de l'injection de produits ourliens filtrés — ou, en tout cas, dépourvus de microbes visibles — des réactions inflammatoires qui apparaissent bien comme spécifiques.

Sans doute, peut-on critiquer la valeur de certaines conclusions: estimer, par exemple, que le spirochète filtrable de Kermorgant ne représente pas l'agent spécifique ourlien. On n'est pas en droit, cependant, de nier la valeur de nombreux résultats positifs concordants: les produits ourliens filtrés sont capables de provoquer chez les animaux réceptifs, des lésions inflammatoires que ne provoquent pas les mêmes produits lorsqu'ils proviennent de sujets sains.

On peut encore admettre comme démontré par l'expérimentation, que les singes sont réceptifs à l'infection ourlienne: Ch. NICOLLE et CONSEIL, GORDON, KERMORGANT, JOHNSON et GOODPASTURE, LEVADITI, NICOLAU et M^{lle} SCHOEN; que les chats le sont aussi (M^{me} Martha WOLLSTEIN); peut-être aussi

les chiens, mais seulement d'après l'observation clinique; peut-être aussi enfin les lapins (expériences incertaines de GRANATA et de KERMORGANT).

On sait encore que les voies d'inoculation positive sont: la voie intra-parotidienne (presque tous les auteurs); la voie intra-testiculaire (Martha WOLLSTEIN, FINDLAY et CLARKE); la voie intra-cérébrale (Martha WOLLSTEIN, GORDON).

Les produits reconnus virulents sont: la salive, le suc retiré par ponction de la glande parotide, le sang.

*
* *

Il est indispensable, enfin, de faire suivre les résultats obtenus par l'expérimentation, d'un très bref rappel des données générales auxquelles sont arrivés les cliniciens, concernant non le virus lui-même, mais sa biologie.

Un grand nombre de travaux — que nous n'avons pas à énumérer ici — ont montré la fréquence des atteintes nerveuses au cours des oreillons: méningites secondaires; méningites primitives; altérations méningées, peut-être constantes d'après les réactions cytochimiques du liquide, dans les oreillons d'apparence simples; méningo-encéphalites; troubles nerveux entrant dans le large cadre des polynévrites.

C'est ainsi qu'est née, pour des raisons cliniques, la théorie déjà soutenue par NETTER et développée plus récemment par BEZANÇON et PHILIBERT à plusieurs reprises, que le virus ourlien serait avant tout un virus « cytotrope », entendant par là qu'il s'agit d'un

virus filtrable ne provoquant pas la suppuration, se reproduisant très bien « in vivo », mais incapable de cultiver « in vitro ». Et, très exactement, un virus cytotrope neurotrope. Car, ce virus — comme celui de la rage — ayant pénétré dans l'organisme par une voie encore inconnue et qui peut être la conjonctive, gagnerait les centres nerveux; il quitterait les centres, toujours par voie nerveuse, et serait éliminé par les glandes salivaires, le pancréas ou le testicule, au niveau desquels il provoquerait de l'inflammation. « Les oreillons doivent donc être envisagés aujourd'hui comme une névraxite primitive à virus cytotrope et neurotrope, s'accompagnant de localisations secondaires sur les glandes salivaires, le pancréas et le testicule ».

*
* *

En présence de toutes ces données cliniques et expérimentales, parmi lesquelles se trouvent à la fois quelques certitudes élémentaires (ultra-virus), beaucoup de points incertains, et de nombreuses hypothèses, il nous a semblé qu'il y avait place pour de nouvelles recherches expérimentales.

BIBLIOGRAPHIE

- ANTONY. — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp.*, 1893.
- BEIN et MICAELIS. — *Verhandl des XV^e Cong. f. inner Med.*
t. X, p. 154. Wiesbaden, 1897. J. F. Bergmann, p. 441. An.
in Schmidt's Jahrbuch 258, 1898, p. 119.
- BEHIER. — Cité par KARTH.
- BENARD (René). — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp.*,
1929, p. 818.
- BEZANÇON et PHILIBERT. — *Précis des maladies infectieuses*,
Masson, 1926, t. II.
- BOINET. — *Lyon Médical*, 1^{er} février 1885, p. 141.
— *Lyon Médical*, 1^{er} mars 1885, p. 285.
- BOUCHARD. — Cité par KARTH.
- BOUCHUT. — *Gazette des Hôpitaux*, 1853.
— *C. R. de l'Acad. des Sciences*, 2 juin 1873, t. 76, p. 239.
- BUSQUET et FERRÉ. — *III^e Congrès français de Médecine*,
Bordeaux, 1895, p. 893.
- BUSQUET et BONDEAU. — *Société de Biologie*, 7 juillet 1900,
p. 675.
- CAHUETTE. — *Archives générales de Médecine*, 1883, p. 465.
- CAPITAN et CHARRIN. — *Mémoires de la Soc. de Biologie*, 33,
1881, p. 192.
— Voir VEDERNES.
— *Mémoires de la Soc. de Biologie*, 1883.
- COMBY. — Les oreillons. *Bibliothèque Médicale* (Charcot-
Debove), 1893.
— Pathogénie des oreillons. *Revue générale - Archives des*
maladies de l'enfance, oct. 1932.
- ECKLOUND. — Cité par KELSCH.
- DOPTER. — Cité par TEISSIER.

- FEHER. — *Archiv. f. Klin. Chirurg. v. Haugenbeck*, n° 20, 1876, p. 606.
- FINDLAY et CLARKE. — *The British journal of exper. path.*, 1934, p. 309.
- FRANCK. — Cité par LAVERAN, *Lyon Méd.*, 1879.
- FRIEDEL PICK. — *Wiener Klin. Rundschau* 16, p. 309. Anal. in *Schmidt's Jahrbuch*, 1902, p. 171.
- GORDON. — *Report to the local Gov. Boards on publi. Health and Med. Subj.*, Londres, n° 96, 1914.
- *The Lancet*, 26 mars 1929, p. 652.
- GRANATA (Saverio). — *Medica Ital.*, 6, 1908, 647.
- *Bull. de l'I. Pas.*, 1908, p. 1093.
- GUENEAU DE MUSSY. — *Cliniques médicales*, 2, 1875.
- HIPPOCRATE. — *Œuvres complètes*. Traduction de LITTRÉ, 2, 1840.
- JOHNSON et GOODPASTURE. — *The Journal of exp. Med.*, t. 59, 1934, p. 1.
- *The american journ. of Hygiène*, t. 21, 1935, p. 46-57.
- KARTH. — Thèse de Paris, 1883.
- KELSCH. — *Traité des maladies épidémiques*, 1910, t. 3.
- KERMORGANT. — *An. de l'I. Pas.*, 1925, t. 39.
- *Ac. des Sciences*, 1925.
- *Société de Biol.*, 6 mars 1925.
- Thèse de Paris, 1925.
- *Soc. Médicale des Hôp.*, 26 mars 1926.
- *Journ. Méd. Paris*, 21 mars 1927.
- KORENTSCHEWSKY. — *Ccntralblatt f. Bakteriologie* 44, 1907, p. 394-407.
- LAGHI (de Bologne). — Cité par KELSCH.
- LAVERAN et CATRIN. — *Mém. de la Soc. Biol.*, 1893, p. 95 et 529.
- LAVERAN. — *Bull. de l'Acad. de Méd.*, 1897, 38, p. 255.
- LEMOINE et LAPASSET. — *Société Médicale des Hôpitaux*, 7 juin 1905.
- LETZERICH. — *Scmaine Méd.*, 1895, p. 395.

- LEVADITI, MARTIN (R.), BONNEFOIS (A.) et M^{lle} SCHOEN (R.).
— *C. R. Ac. des Sciences*, t. 200, 1935, p. 549.
— *C. R. Ac. des Sciences*, t. 201, 1935, p. 174.
— *Bull. de l'Acad. de Méd.*, t. 114, 1935, p. 251.
MACREY et WALSCH. — *Med. Record*, Sep. 1896, p. 441.
MICAELIS. — *Semaine Médicale*, 1897, p. 123, 17^e année.
NETTER. — Cité par JACCOUD, *Cliniques Méd.*, 1883-1884.
— L'encéphalite léthargique. *Presse Médicale*, 1920, p. 193.
NICOLLE et CONSEIL. — *C. R. de l'Acad. des Sciences*, 1913, p. 340.
OLIVIER. — *Bull. de l'Acad. de Méd.*, 1885.
— *Revue mensuelle des maladies de l'enfance*, 1885.
PASTEUR et ROUX. — Cité par VEDERNES.
PHILIBERT. — Les virus cytotropes. *An. de Méd.*, t. XVI, 1924, p. 283.
— *Précis des maladies infectieuses*. Masson, 1926, t. II.
— *Progrès Médical*, 23 janvier 1932.
PRATOLONGO. — Lettre à BORSIER, cité par OZANAM, in *Hist. méd. des malad. épid.*, 2, p. 311.
SABRAZES et BROUSTET. — *Soc. Biol.*, 6 novembre 1927.
SERVIER. — *Recueil des mém. de Méd. Milit.*, 1878.
TEISSIER et ESMEIN. — *Mém. de la Soc. Biol.*, 1906, p. 803.
— *Mém. de la Soc. Biol.*, 1906, p. 853.
— *Mém. de la Soc. Biol.*, 1906, p. 897.
— *Nouveau Traité de Méd.*, 1922, 2, p. 493.
VEDERNES. — *Rec. de Mém. de Méd. Chir. et Pharm. mil.*, 1882, p. 167.
VIRCHOW. — *Annal. de la Charité de Berlin*, 1858.
WOLLSTEIN (Martha). — *Jour. of exp. Med.*, 1916, p. 353.
— *Jour. of exp. Med.*, 1918, p. 377.
— *Jour. of exp. Med.*, 1921, p. 537.
-

CHAPITRE PREMIER

CONDITIONS EXPÉRIMENTALES

Nous avons adopté, comme produit virulent d'inoculation, le liquide céphalo-rachidien de méningite ourlienne; comme animal d'expérience, le lapin; comme voie d'inoculation, la voie sous-arachnoïdienne.

I. — PRODUIT VIRULENT D'INOCULATION

Nous avons utilisé le liquide céphalo-rachidien de méningite ourlienne secondaire, c'est-à-dire de méningite à signes cliniques et bio-chimiques, survenant chez des sujets atteints de parotidite ourlienne incontestable. Comme signes cliniques, il y avait: de la fièvre, de la céphalée, des vomissements, un certain degré de Kernig, un ralentissement relatif du pouls et quelquefois de la mydriase ou de l'inégalité pupillaire. Comme signes bio-chimiques, le liquide céphalo-rachidien présentait les caractères suivants: Tension (au manomètre de Claude) supérieure à 35; hypercytose (lymphocytes) de 150 à 500 au mm³; hyperalbuminose modérée (de 0,30 à 0,45); glycorachie peu modifiée; chlorures normaux; benjoin colloïdal = déviation de 3 ou 4 tubes dans la zone méningée.

Nous avons admis *à priori* qu'il s'agissait là d'un produit virulent. Les raisons en sont tirées du caractère inflammatoire de ce syndrome clinique et de ces modifications du liquide. Ils sont si accusés que, dans le cas où la parotidite fait encore défaut (méningites ourliennes primitives), la détermination méningée de l'infection ourlienne ressemble étroitement à la détermination méningée que peuvent aussi produire, avec les mêmes caractères, d'autres infections dont le germe peut y être mis en évidence (méningite tuberculeuse par exemple).

Si ce liquide de méningite ourlienne est bien virulent, nous avons, à l'utiliser, un avantage primordial. Il nous dispensait de recourir à la salive, liquide toujours riche en microbes divers et en ultra-virus. Stérile, comme nous l'ont montré maintes fois des cultures, ne renfermant aucun microbe figuré visible au microscope ou à l'ultra-microscope, il avait la valeur d'un filtrat. Comme un filtrat, il était susceptible de renfermer l'ultra-virus, et pourtant, il n'exposait pas à ces erreurs redoutables qui peuvent intervenir dans les mains les plus habiles, qui peuvent se produire au cours de travaux conduits par les meilleurs techniciens, qui rendent si délicates les manœuvres de filtration, qui ont compromis la valeur de tant de recherches et qui ont, peut-être, retardé ou altéré sur quelques points, la vérité scientifique.

Cet avantage incontestable et considérable a déterminé notre choix.

A notre connaissance, ce liquide n'a jamais été utilisé par les expérimentateurs, sauf par DUTREY

qui n'a obtenu que des résultats négatifs. Nous prélevions le liquide dès le diagnostic clinique posé; nous l'utilisions aussitôt après la ponction; sans délai, nous vérifions au microscope l'existence d'une importante lymphocytose, puis l'injection au lapin était aussitôt pratiquée.

Ajoutons enfin qu'à plusieurs reprises, nous avons examiné le culot de centrifugation, après coloration et à l'ultra-microscope, sans y rencontrer de germe visible. De même le liquide se montrait-il stérile, en cultures.

II. — ANIMAL D'EXPÉRIENCE

Nous avons eu recours au lapin.

Le choix de cet animal avait des inconvénients certains. Si nous savons, en effet, par les résultats de plusieurs expérimentateurs, que certaines espèces de singes sont certainement sensibles à l'infection ourlienne, et qu'il en est de même du chat, par contre, aucune donnée expérimentale certaine n'établissait que le lapin se prêterait avec succès à l'étude expérimentale des oreillons (GRANATA, KERMORGANT et DUTREY) (1).

D'autre part, le lapin exposait à des erreurs. Les recherches de LEVADITI, NICOLAU et M^{lle} SCHOEN 1924 (2) ont établi de façon formelle qu'il existe une encéphalite spontanée et contagieuse du lapin.

(1) DUTREY. *Revue du Service de santé militaire*, n° 1, juillet 1936, p. 25.

(2) LEVADITI, NICOLAU et M^{lle} SCHOEN. *An. de l'Institut Pasteur*, août 1924, p. 651.

Ces auteurs ont établi que l'existence de cette infection avait faussé les recherches de nombreux chercheurs, quand ils expérimentaient sur le lapin avec des produits qu'ils supposaient renfermer un virus neurotrope. Il est vrai qu'étant bien avertis de cette cause d'erreur, il nous était sans doute possible de l'éviter.

Par contre, le choix du lapin présentait de nombreux avantages. Nous pouvions nous en procurer aisément, ce qu'il nous eut été impossible de faire pour des singes. Le maniement de cet animal est très aisé et ne présente aucun risque, ce qui n'est pas tout à fait vrai du chat. Plus gros que cobayes et souris, il se prête commodément à des modes d'inoculation beaucoup plus difficiles, sinon impossibles chez des animaux plus petits.

Enfin, à notre sens, et dans l'espoir que nos recherches pourraient aboutir, il nous a paru précieux d'entreprendre des expériences sur un animal qui se trouve à la portée de tous. Quand on ne peut expérimenter que sur des animaux tels que les singes, que seuls de très rares laboratoires peuvent entretenir en nombre (au moins dans nos pays), comment espérer que des recherches de contrôle se multiplient, et que, le cas échéant, l'expérimentation donne des résultats pratiquement utilisables. Avec le lapin, au contraire, l'expérimentation peut se vulgariser, devenir accessible à tous les laboratoires.

Nous avons utilisé, surtout, des lapins de poids moyen: 2 kg. 500 environ. Et, aussi, quelques jeunes lapins de poids voisin de 1 kg. 500; mais ces derniers

sont peu recommandables en raison de la difficulté des inoculations. Nous avons utilisé exclusivement des lapins à robe grise ou beige, éliminant les lapins albinos et tous ceux qui ne sont pas de race commune.

Nous nous sommes procuré des lapins provenant de nombreux élevages différents (crainte de lapins d'élevage contaminé par encéphalitozoon cuniculi), et nous ne les placions dans notre clapier que par petits groupes, successivement, et après nettoyage des cages.

III. — VOIE D'INOCULATION

Utilisant le liquide céphalo-rachidien de méningite ourlienne, nous avons pensé qu'il fallait d'abord expérimenter par injection de ce liquide dans les espaces sous-arachnoïdiens du lapin.

Cette voie nous paraissait très supérieure à l'inoculation intra-cérébrale. Elle est — nous allons l'indiquer — relativement aisée et peu dangereuse pour l'animal. Elle possède le très grand avantage de permettre à l'expérimentateur de suivre, de jour en jour, ce qui se passe à la suite de l'injection virulente: les ponctions successives permettent de suivre aussi fréquemment qu'on le désire l'évolution du processus.

Sans doute, cette voie avait-elle aussi ses inconvénients. La sensibilité des méninges à tout produit inoculé, quel qu'il soit, devait se traduire par des réactions qui n'étaient pas nécessairement spécifiques. Et nous aurions à tenir compte de cette importante cause d'erreur.

La voie sous-arachnoïdienne a été utilisée, chez le lapin, par quelques expérimentateurs. ZDRODOWSKI (3) et ses collaborateurs successifs (VORONINE, GALINEWITCH) utilisant la technique de Speranski, s'en sont maintes fois servis, pour reproduire expérimentalement la méningite à méningocoques, pour observer les effets de l'inoculation par cette voie du bacille de Pfeiffer, du streptocoque, et aussi, comme méthode de titrage de sérums.

Un auteur allemand, PANOMAREW, 1929 (4), a également publié un mémoire sur cette méthode d'expérimentation.

Nous avons utilisé, pour pratiquer chez le lapin la ponction sous-occipitale une technique simple, et, avec un peu d'habitude, très pratique. Pas d'anesthésie. L'animal est immobilisé, après avoir été roulé dans une large serviette. Un aide le maintient sur ses genoux, couché sur le côté, cette position facilitant l'écoulement du liquide sans aspiration. La tête étant mise par un deuxième aide en flexion forcée, on repère sur la ligne médiane la saillie de l'occipital. Puis, la région étant épilée et désinfectée, on ponctionne environ 2 cm. plus bas. On sent très nettement le ressaut de la traversée du ligament jaune, puis aussitôt après le liquide s'écoule.

Des incidents peuvent survenir. La ponction peut toujours être faite; sinon, c'est que l'animal n'est pas

(3) ZDRODOWSKI et VORONINE. *An. de l'Institut Pasteur*, 1932, p. 617
ZDRODOWSKI. *An. de l'Institut Pasteur*, 1933, p. 651.

ZDRODOWSKI et GALINEWITCH. *An. de l'Institut Pasteur*, 1934, t. II, p. 121.

(4) PANOMAREW. *Zeitschrift für Experimentelle Medizin*, 1929.

bien « présenté ». L'immobilité de l'animal, l'hyperflexion de la tête, la ponction sur la ligne médiane, le repérage exact sont, en effet, nécessaires. Il peut arriver que, l'aiguille étant en place, le liquide ne s'écoule pas; de petites manœuvres facilitent l'écoulement (pression sur l'abdomen); et puis, il faut, quelquefois, savoir attendre; ce n'est qu'exceptionnellement qu'on doit recourir à l'aspiration.

Il se peut aussi que le liquide qui s'écoule soit sanglant; cet incident n'est pas toujours évitable.

Ce qui est plus important, c'est de ne pas enfoncer trop profondément l'aiguille. On peut alors tuer l'animal, ou bien, dès qu'on le délivre, on le voit atteint de paralysies, ou, surtout, de troubles de l'équilibre. Il peut présenter des mouvements de « manège » ou de latéro-pulsion.

Avec un peu d'habitude, on évite presque constamment de tels traumatismes. Mais il est essentiel d'observer l'animal après la ponction, car les troubles créés par la piqûre des centres nerveux sont immédiats.

*
* *

Nous retirons environ 1 cc. 1/2 de liquide céphalo-rachidien. Et nous croyons qu'il ne faut jamais retirer plus de 2 cc. Du reste, l'écoulement s'arrête quelquefois avant que cette quantité soit recueillie.

Chez le lapin normal, la composition du liquide céphalo-rachidien nous a paru un peu différente de ce qu'elle est chez l'homme. En ce qui concerne la cytologie (appréciée par numération à la cellule de

Nageotte), le liquide céphalo-rachidien du lapin renferme de 2 à 10 lymphocytes par mm^3 . La présence histologique de sang ne semble pas apporter une cause d'erreur importante.

Chez les jeunes lapins toutefois (1 kg. 500 et au-dessous), le liquide normal peut renfermer un nombre plus élevé de cellules: de 15 à 35, et exceptionnellement nous en avons compté 70. Pour cette raison aussi, nous avons éliminé les jeunes animaux de notre expérimentation.

Cette variabilité dans la cytologie oblige à la règle suivante: chez tout animal sur lequel on veut expérimenter, il convient d'étudier la cytologie du liquide prélevé par la première ponction.

Le taux de l'albumine a été déterminé — en raison de la petite quantité du liquide disponible — par micro-méthode: néphélémétrie, en utilisant l'appareil de Vernes. Ce taux correspond à 0,20-0,30 par litre.

Toujours pour la même raison, du fait du peu de liquide retiré, nous n'avons pu déterminer le taux des autres éléments qui entrent dans la composition de ce liquide.

*
* *

Notre expérimentation a porté sur 110 lapins. Toutefois, comme nous ne savions, au début, ce qui se produirait et comment évoluerait l'infection, un certain nombre d'animaux n'ont pas été suivis, comme nous le faisons plus tard.

Les résultats que nous allons exposer, résultent de l'étude de 70 lapins, qui ont tous fait l'objet d'un grand nombre de ponctions, qui ont été sacrifiés, dont le système nerveux a été prélevé, fixé, et examiné histologiquement par les diverses méthodes convenables.

CHAPITRE II

PREMIÈRE PHASE DE L'INFECTION: LA MÉNINGITE EXPÉRIMENTALE DU LAPIN

Lorsqu'on inocule à un lapin par voie intra-rachidienne, 1 cc. de liquide céphalo-rachidien d'un homme atteint de méningite ourlienne au début et bien caractérisée (après avoir soustrait au préalable la même quantité de liquide), on peut constater que l'animal supporte l'intervention sans aucun mal. La petite opération est insignifiante.

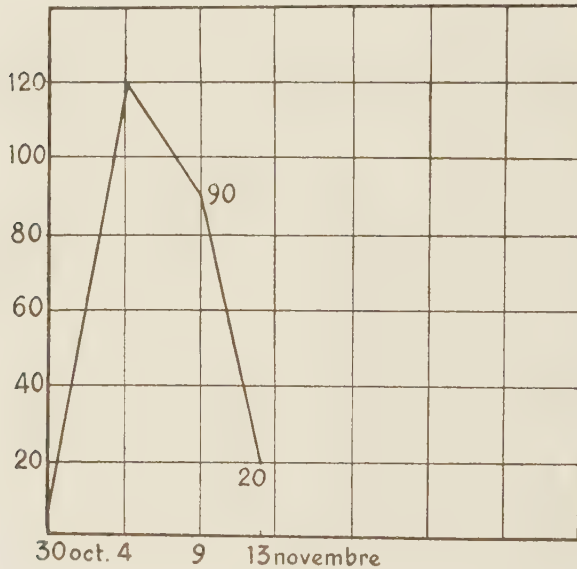
L'animal n'offre et ne doit, si l'opération a été correcte, présenter aucun trouble nerveux. Tout au plus un peu de gêne passagère dans les mouvements, tenant à la contention. Mais, remis dans sa cage, il ne tardera pas à se comporter comme auparavant.

C'est, en effet, à partir du quatrième jour, qu'une méningite infectieuse évoluera.

I. — SIGNES BIOLOGIQUES DE LA MÉNINGITE

En effet, si l'on ponctionne l'animal le quatrième jour après celui de l'inoculation, voici ce que l'on constate.

Le nombre des cellules est considérablement plus élevé qu'avant l'inoculation: leur chiffre atteint la centaine: 90, 110, 150 et souvent même la dépasse: 350, 400 et même 1.000. Cette vive réaction cellulaire se compose presque exclusivement de lymphocytes,

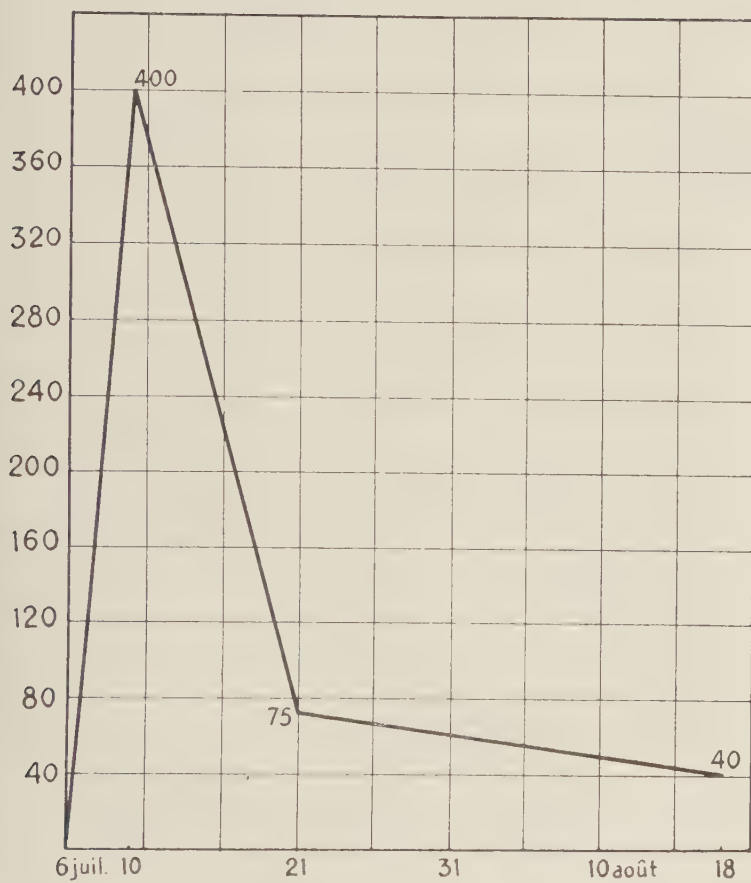


GRAPHIQUE 1

Lapin 20 B. Durée de la méningite: 14 jours

dans la proportion de 95 %. On y trouve, aussi, 5 % en moyenne de cellules endothéliales. On n'y rencontre pratiquement pas de polynucléaires.

Accompagnant la lymphocytose, de l'hyperalbuminose s'observe, mais de façon discrète. Alors que l'albuminorachie était située, au départ, autour de

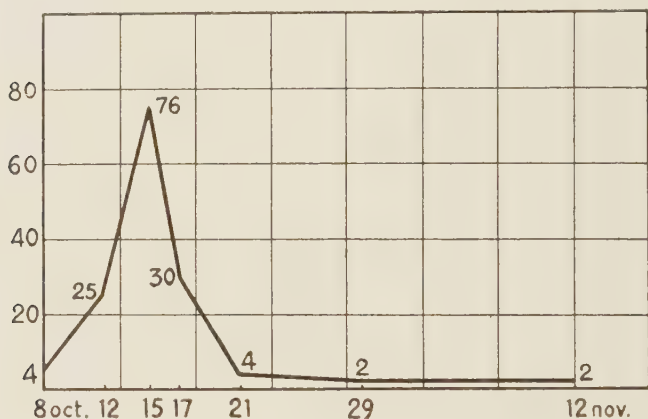


GRAPHIQUE 2

Lapin 34 A. Durée de la méningite: 15 jours

0 gr. 25, elle s'élève d'environ 0 gr. 10, les chiffres que nous avons obtenus se trouvant entre 0,30 et 0,40...

Ainsi cette méningite, chez le lapin, se traduit par une réaction de caractère dissocié: dissociation cytoalbuminique.



GRAPHIQUE 3

Lapin 34 B. Pas d'hypercytose au quatrième jour
Hypercytose au septième jour

L'évolution de la méningite est assez variable; elle n'est pas très longue, du moins le plus souvent. En règle, dès le 10^e-11^e jour après l'inoculation, le taux des lymphocytes est abaissé, quoique encore élevé. Et c'est aux environs du 14^e jour après l'inoculation que le chiffre revient sensiblement à son point de départ. L'évolution s'est donc faite en 8 à 10 jours. Nous donnons ici à titre d'exemple, quelques tracés de la

lymphocytose au cours des méningites du lapin (lapins 20 B, 34 A et 34 B).

Chez certains animaux, la chute des lymphocytes et le retour au chiffre de départ ne se produisent pas; ou bien encore, après être retombée à la normale, la lymphocytose s'élève à nouveau.

Nous retrouverons ce phénomène dans notre troisième chapitre et verrons sa signification.

II. — SIGNES CLINIQUES DE LA MÉNINGITE

Cette méningite est très bien supportée par le lapin. Jamais elle n'entraîne la mort. Bien davantage, même chez les animaux qui présentent à la ponction une très importante réaction cellulaire, l'état général n'apparaît pas atteint. Ayant nécessairement borné notre examen aux signes généraux, c'est à peine si nous avons, chez certains seulement, constaté une diminution nette dans la vivacité. Il n'y a point d'amaigrissement certain; on ne note aucune attitude particulière, aucun trouble paralytique. Bref, cette méningite nous paraît évoluer sans signes nets d'atteinte générale.

III. — LÉSIONS DE LA MÉNINGITE

Si l'on sacrifie les animaux au moment où la méningite se termine, on peut, à l'autopsie, constater macroscopiquement l'existence d'une sorte d'œdème des méninges. Cette lésion macroscopique est loin, du reste, d'être toujours constante.

A l'examen des coupes du système nerveux, on constate les signes suivants, après coloration à l'hémateïne-éosine :

La méninge molle est épaissie, et se présente avec



MICROPHOTO 1

Coupe transversale de moelle. Infiltration du sillon antérieur et des vaisseaux périphériques. Gr. : 25

un diamètre double ou triple de celui qu'elle possède à l'état normal.

Les vaisseaux de la périphérie de la moelle sont dilatés. Et au pourtour de la moelle au niveau de la

pie-mère, on constate une infiltration par des lymphocytes. Dans les cas où la lésion est intense, la moelle se trouve bordée sur tout son pourtour par une sorte de liseré d'infiltration lymphocytaire. Mais, le plus



MICROPHOTO 2

Même image à un plus fort grossissement
L'infiltration est constituée par des lymphocytes. Gr. : 90

souvent, cette infiltration périphérique ne s'accuse que par places, et tout particulièrement autour des vaisseaux méningés et au niveau des sillons.

Nous donnons ci-contre une reproduction de deux micro-photographies, où s'est produite une très belle lésion de ce type. On remarquera que l'infiltration se poursuit tout le long du sillon antérieur (Microphot. 1 et 2).

Chez certains animaux, les coupes montrent de même l'existence d'une péri-épendymite.

Enfin les lésions méningées, telles que nous venons de les décrire, se retrouvent constamment au niveau de l'encéphale, et de même type. Elles y sont, d'ordinaire, plus accusées encore qu'au niveau de la moelle. On y retrouve à la périphérie du cerveau, ou au pourtour des cavités ventriculaires, la dilatation des vaisseaux, l'épaississement des méninges et leur infiltration par des lymphocytes.

En résumé, les lésions de méningite sont caractérisées par de l'épaississement des méninges, de la dilatation de leurs vaisseaux, et une infiltration lymphocytaire des gaines vasculaires, des méninges et des sillons.

Le parenchyme nerveux est intact.

RÉSUMÉ

A la suite de l'introduction dans les espaces sous-arachnoïdiens du lapin, de liquide céphalo-rachidien recueilli chez un sujet atteint de méningite ourlienne, se produit, à partir du quatrième jour, une vive réaction méningée, caractérisée par une hypercytose très marquée (à lymphocytes) et une hyperalbuminose modérée. Cette méningite, si nette par ses signes bio-

logiques, ne s'accompagne pas de signes cliniques appréciables. Elle correspond à des lésions assez banales. L'évolution de cette méningite est terminée, d'ordinaire, en 8 à 10 jours. Elle est constamment bénigne.

*
* *

Qu'une réaction méningée, telle que nous l'avons décrite, s'observe à la suite d'injection sous-arachnoïdienne de liquide céphalo-rachidien de méningite ourlienne, est un fait que nous avons constamment rencontré, et, sans doute, indiscutable. Comment doit-il être interprété? Admettre qu'il s'agit là d'une méningite ourlienne, d'une infection méningée par le virus ourlien spécifique, ne pouvait être accepté de prime abord. Il fallait au préalable écarter les causes d'erreur.

ELIMINATION DES CAUSES D'ERREUR

Nous nous sommes d'abord demandé si la répétition des ponctions ne représentait pas un facteur capable d'entretenir une irritation méningée.

Le graphique ci-joint (Lapin 43 C) montre que chez un animal ayant été ponctionné 10 fois, tous les 4 jours, la cytologie du liquide ne subit pas de variation. Néanmoins, il est préférable de ne pas multiplier les ponctions et de ne pas les pratiquer quotidiennement.

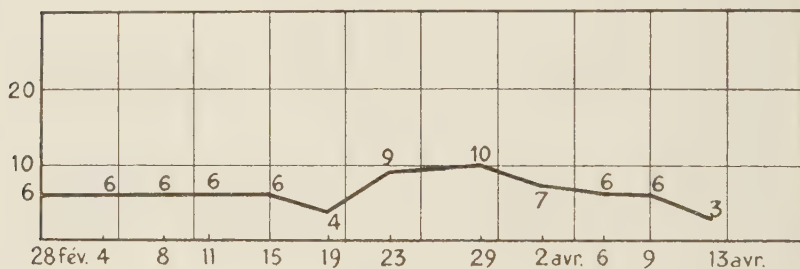
Les ponctions répétées, en effet, sont capables de provoquer de petites hémorragies, déterminant par la

suite une certaine élévation du taux des cellules, si discrète et passagère qu'elle soit.

On sait du reste la sensibilité des méninges à la pénétration de tout liquide étranger.

De nombreuses recherches ont établi que, chez l'homme même, cette séreuse peut réagir violemment à l'injection de liquides pourtant non toxiques. Il doit en être de même chez le lapin.

Cette donnée est bien connue chez l'homme, lorsqu'il s'agit d'injection de sérums. Et il y a déjà long-



GRAPHIQUE 4

Lapin 43 C. Ponctions répétées sans inoculation

temps que SICARD et SALIN (1) ont décrit « la méningite sérique ».

Les expérimentateurs russes ont retrouvé cette notion. Voici comment s'expriment ZDRODOWSKI et GOLINEWITCH (2): « Lorsqu'on injecte du sérum (de cheval) dans les méninges du lapin, il se produit une leucocytose intense. Cette réaction atteint son maxi-

(1) SICARD, Article *méningites provoquées* in « Nouveau traité de Médecine » Roger-Widal-Teissier, t. XX, p. 449.

(2) ZDRODOWSKI et GOLINEWITCH, *An. de l'Inst. Pasteur*, 1934, t. II, p. 121.

mum entre 6- 9 heures et un jour 1/2. Ensuite, elle diminue graduellement, avec rares monocytes à la fin du quatrième jour ».

Nous avons souligné avec soin dans le texte des auteurs que cette réaction, si violente qu'elle donne, comme nous l'avons noté, un aspect trouble, puriforme, au liquide, se passe entre le moment de l'inoculation et le quatrième jour. Remarquons-le: elle finit quand la réaction qui nous intéresse commence.

D'après nos recherches de vérification, les mêmes résultats que les auteurs russes ont été obtenus, avec la seule différence qu'au quatrième jour, la réaction cytologique qui s'est toujours très apaisée, peut n'être pas encore entièrement éteinte. Nous reproduirons plus loin nos courbes.

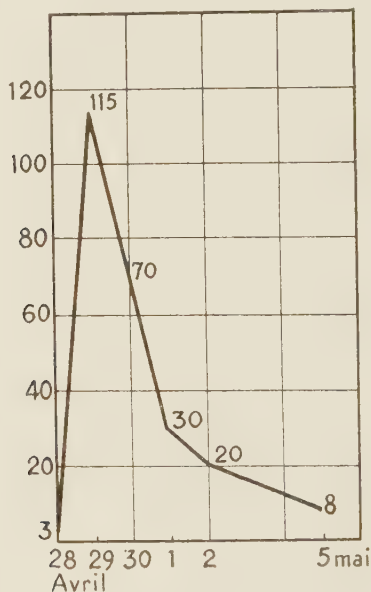
Ajoutons encore que la réaction cytologique due au sérum, non seulement est immédiate, mais comporte un pourcentage important de polynucléaires et de cellules endothéliales alors qu'on ne rencontre jamais de polynucléaires et très peu de cellules endothéliales dans les méningites expérimentales que nous avons décrites. Et l'on voit par ces deux caractères essentiels, combien se différencient les réactions immédiates, à polynucléaires, qu'entraîne le sérum et celles plus tardives, à lymphocytes, que provoque le liquide céphalo-rachidien de méningite ourlienne.

De plus, ce que nous injectons, c'était du liquide céphalo-rachidien et non du sérum.

Mais on sait aussi, que chez l'homme, les méninges peuvent réagir à l'introduction de liquides encore moins complexes que le sérum. Et les recherches de

SICARD et SALIN ont montré que la simple injection intra-rachidienne d'eau physiologique peut provoquer une réaction cytologique appréciable. N'en serait-il pas de même chez le lapin ?

Nous avons donc injecté 1 cc. d'eau salée isotoni-



GRAPHIQUE 5

Lapin 26 D. Inoculation sous-arachnoïdienne d'eau salée isotonique
Variations de la cytologie

que (sérum physiologique à 9 ‰) dans la cavité arachnoïdienne du lapin. Dès la 24^e heure, nous constatons une forte élévation du nombre des cellules (60 % de lymphocytes, 40 % de cellules endothéliales). Ce chiffre s'abaissait dès la 48^e heure. Et un taux voisin de la normale existait dès le quatrième jour.

Nous reproduisons ci-contre un tracé de réaction méningée due à l'injection d'eau salée (Lapin 26 D).

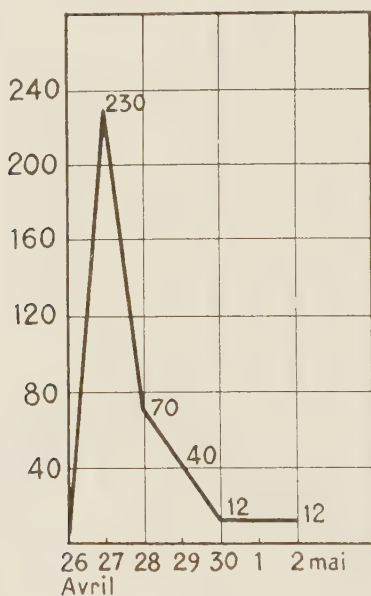
Mais enfin, ce que nous injectons au lapin, dans nos expériences, ce n'était ni du sérum, ni de l'eau salée isotonique. C'était du liquide céphalo-rachidien de provenance humaine. Et bien qu'il renferme du chlorure de sodium, ce liquide représente un produit plus complexe, encore bien plus physiologique, qu'une solution de chlorure de sodium isotonique, artificiellement composée. Les témoins indispensables et directement appropriés à notre expérimentation, devaient être représentés par : des injections intra-rachidiennes au lapin, de liquide céphalo-rachidien de provenance humaine, mais prélevé chez des non ourliens.

Nous avons pratiqué de telles injections, à maintes reprises. Nous utilisions des liquides provenant d'hommes atteints de tétanos (2), de rhino-pharyngite (3) dont la composition cyto-chimique était normale, et de paralysie du voile du palais de nature diphtérique, de cytologie normale avec légère hyperalbuminose, mais dont nous savions qu'il était stérile et atoxique.

Nous reproduisons ci-contre, sous forme de graphique (Lapin 30 C), les résultats obtenus. Comme il en était avec le sérum physiologique, on constatait une poussée manifeste au premier jour, la réaction étant représentée pour une large moitié par des cellules endothéliales. Rapidement décroissante, elle revient aux environs de la normale, au 3^e ou 4^e jour. Chez les 6 lapins, injectés avec un liquide humain-

témoin, le chiffre des cellules, au 4^e jour était de 35, 30, 25, 20 et 9.

Ajoutons enfin, que ces réactions méningées dont nous venons de dire les caractéristiques, qu'elles soient dues au sérum, à l'eau physiologique. au



GRAPHIQUE 6

Lapin 30 C. Inoculation sous-arachnoïdienne
de L.C.R. d'homme normal
Variations de la cytologie

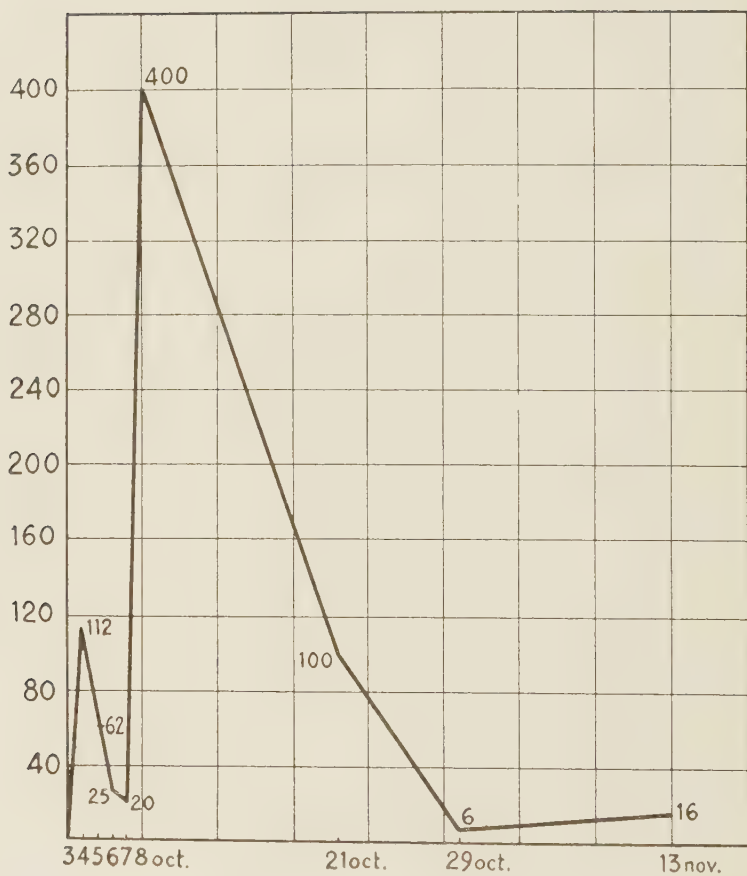
liquide céphalo-rachidien normal, ne s'accompagnent pas, chez le lapin, de signes cliniques évidents. Et quand nous avons sacrifié quelques-uns d'entre eux, à la fin de la réaction cytologique, pour constater quelles lésions s'étaient produites, nous n'avons

jamais constaté qu'un épaissement des méninges, et de la vasodilatation des vaisseaux méningés, sans aucune infiltration généralisée de la périphérie de la moelle ou des centres, ni même localisée.

Il s'ensuit donc qu'au quatrième jour, quand on pratique une ponction chez le lapin inoculé avec un liquide céphalo-rachidien d'homme normal, on ne trouve qu'un chiffre de cellules assez voisin de la normale, faible, et ne dépassant jamais 50. La réaction banale s'est éteinte. Et c'est pourquoi, quand on trouve chez les animaux inoculés avec du liquide céphalo-rachidien d'ourlien, le même 4^e jour, un chiffre élevé de cellules, notablement plus élevé, anormal, d'un minimum de 100, on est autorisé à interpréter cette réaction comme relevant d'un autre processus, non plus banal, mais spécifique, non plus irritatif, mais inflammatoire, la qualité des cellules n'étant plus la même que la première fois.

C'est pour cette raison même, qu'en décrivant la méningite provoquée par notre expérimentation, nous en avons fait débiter l'histoire au 4^e jour. C'est à ce moment-là seulement que la réaction susceptible d'être spécifique se produit. Auparavant, il s'agit d'une réaction banale que tout liquide d'inoculation peut produire.

En réalité, comme le montre le graphique ci-dessous, (Lapin 44 A), on observe un double ressaut. 1^{er} ressaut de réaction banale, qui tombe vers le quatrième jour, puis deuxième ressaut que nous n'avons observé que chez les seuls animaux inoculés avec le liquide d'ourlien et qui est le seul dont nous tenions



GRAPHIQUE 7

Lapin 44 A. La réaction de méningite ourlienne
est précédée d'une réaction immédiate irritative

compte, en raison même de son retard d'apparition qui suppose un processus différent, en raison aussi de la qualité des cellules (lymphocytes presque exclusivement et non plus large proportion de cellules endothéliales), de sa durée plus grande, et des lésions qui l'accompagnent.

*
* *

Telles sont les constatations que nous avons faites. Elles nous amènent à prendre en considération le fait suivant. Tout lapin qui reçoit par voie sous-arachnoïdienne du liquide de méningite ourlienne présente, au quatrième jour, une réaction cellulaire qui égale au moins 100 et peut être décuple de ce chiffre, alors que chez les témoins, on n'observe jamais rien de semblable.

Donnons ici quelques chiffres :

Au 4^e jour :

Liquides témoins	Liquides d'ourliens
—	—
35	120
30	250
30	1.000
25	250
20	400
9	135
	400
	100
	220 etc...

MÉTHODE DES PASSAGES

Les causes d'erreur étant écartées, et puisqu'il se produit dans ces conditions une réaction cellulaire non banale, il fallait rechercher s'il s'agissait bien d'une méningite infectieuse, due à un virus, et par conséquent dont le liquide doit être lui-même virulent. Nous avons donc procédé à des « passages ».

Avant tout, il nous fallait rechercher si l'injection de liquide normal de lapin, dans la cavité intra-rachidienne du lapin, ne provoque pas une réaction. Déjà, chez l'homme, SICARD avait montré qu'un liquide d'homme, réinjecté au même sujet, est capable de provoquer une réaction.

De fait, nous avons constaté chez trois lapins témoins, que l'injection de liquide de lapin à lapin, provoquait des réactions tout à fait comparables à l'injection de liquide d'homme à lapin. Même rapidité dans l'apparition de la réaction cellulaire; même qualité de cellules et aussi, même brièveté, puisqu'au quatrième jour, le liquide ne contenait plus que 25, 28 et 35 cellules.

Nous avons donc inoculé à un premier lapin un liquide humain virulent. Au quatrième jour, le liquide du lapin contenait 120 lymphocytes. Ce liquide a été inoculé à un deuxième lapin, lequel, au quatrième jour, présentait 95 lymphocytes dans son liquide. Ce liquide, réinoculé à un troisième lapin, provoquait au quatrième jour, une réaction de 145 lymphocytes.

Nous avons d'autres fois, réalisé un passage et à chaque fois, nous avons obtenu des résultats compa-

rables: lymphocytose rachidienne à 250, 110, 400 et 80 éléments.

Chez les animaux réinoculés, la réaction lymphocytaire constatée au quatrième jour, n'était que le début d'une seconde poussée qui s'étalait encore pendant une semaine environ; chez les animaux «de passage» que nous avons sacrifiés on retrouvait le même type de lésions que nous avons décrites comme lésions de méningite du lapin consécutive à l'inoculation de liquide d'homme ourlien.

La possibilité de déterminer la réaction méningée chez trois animaux consécutifs, permet d'admettre que l'inoculation du liquide correspond à une inoculation de virus sans quoi, la double poussée cytologique (la première banale, avec tous les liquides, la seconde seule observée avec le liquide d'ourliens) demeurerait inexplicable.

CONCLUSIONS

En résumé, les constatations que nous avons faites sont les suivantes: l'inoculation de liquide céphalo-rachidien d'homme normal dans la cavité arachnoïdienne du lapin, détermine une réaction cytologique (lymphocytes et cellules endothéliales) précoce, qui se termine au quatrième jour.

Quand on injecte du liquide céphalo-rachidien d'homme atteint de méningite ourlienne par la même voie au même animal, on constate au quatrième jour, au terme de la première réaction cytologique, une deuxième poussée de lymphocytose, qui s'étale pendant une semaine et provoque — outre de l'épaississe-

ment des méninges, et de la congestion des vaisseaux méningés — de l'infiltration de la pie-mère, des vaisseaux méningés et des septums. De telles réactions pratiquement constantes quand on injecte du liquide d'ourlien ne sont jamais constatées, quand on injecte du liquide non ourlien.

La possibilité de réaliser des « passages » de lapin à lapin, et de provoquer chez eux le même type de réactions successives dont la seconde n'appartient qu'au liquide d'ourliens, semble justifier cette conclusion: qu'il est possible de réaliser expérimentalement une méningite ourlienne du lapin.

Sans doute la justification que nous avons donnée de cette conclusion est-elle légitime. Mais pour juger de la valeur de notre démonstration, il faut attendre encore quelque peu. Ce processus de méningite lymphocytaire n'est qu'une première phase de l'infection ourlienne que provoque l'inoculation du liquide de méningite ourlienne au lapin par voie intra-rachidienne. Continuons l'observation de nos animaux, et bientôt nous pourrions constater des faits nouveaux dont la signification possède une valeur de spécificité plus marquée encore que celle des observations rapportées jusqu'à maintenant.

CHAPITRE III

DEUXIÈME PHASE DE L'INFECTION: L'ENCÉPHALO-MYÉLITE EXPÉRIMENTALE DU LAPIN

I. — OBSERVATION CLINIQUE

Quand la méningite s'est terminée, ou du moins très apaisée, vers le quinzième jour, on note, chez certains animaux, de l'amaigrissement. Nous n'avons pas de chiffres à donner, n'ayant point systématiquement pesé tous nos animaux, mais le phénomène est incontestable.

En même temps que l'amaigrissement se produit, l'attitude du lapin se modifie. Il n'a plus sa vivacité habituelle et il arrive même que sa démarche ne paraisse plus normale.

Nous n'avons pu arriver à pratiquer avec succès un examen neurologique systématique du lapin. Nous ne pouvions saisir que les troubles moteurs importants, tout particulièrement les paralysies. Or, nos animaux en observation ne présentaient aucune paralysie typique, ni du type hémiplegique, ni du type paraplégique, ni localisée. Sans pouvoir pousser plus loin l'analyse, nous notions, chez certains d'entre eux,

une démarche sans souplesse, de la raideur dans les mouvements.

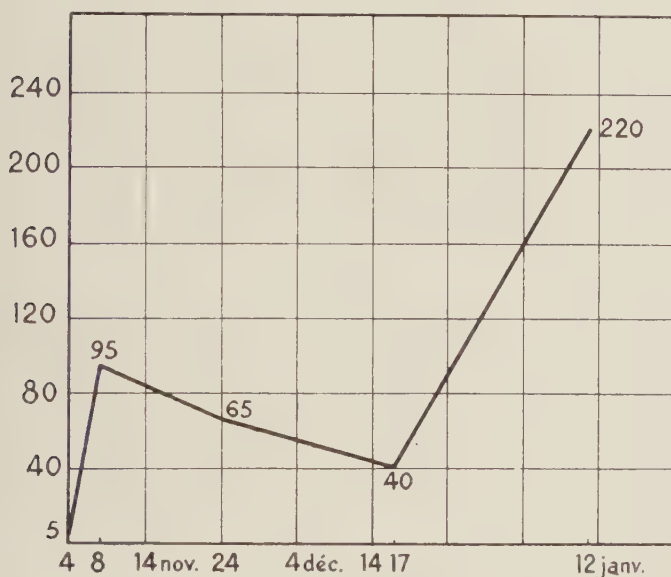
Au bout d'un certain temps — une vingtaine de jours environ — les troubles des mouvements disparaissaient. En même temps, l'animal retrouvait sa vivacité et il était incontestable que son état général s'améliorait. Quarante-cinq jours, en moyenne, après l'inoculation du liquide d'ourlien, les lapins qui avaient accusé des troubles avaient repris toute l'apparence de lapins normaux.

Nous devons insister sur le fait que les animaux inoculés et qui avaient présenté ces signes cliniques relativement tardifs, puisque postérieurs à la phase d'infection méningée pure, se sont toujours remis et ont parfaitement guéri — aucune mortalité — et, déjà, nous devons souligner le caractère bénin de la maladie, puisqu'il s'oppose au caractère chronique, progressif et en définitive mortel, de l'infection créée chez le lapin par l'encéphalitozoon cuniculi.

II. — SIGNES BIOLOGIQUES

Nous avons cessé d'indiquer le résultat des ponctions faites chez les animaux d'expérience au moment où, vers le 10^e-12^e jour, le chiffre des lymphocytes s'était rapproché de la normale. Au troisième jour, nous avons vu céder la poussée réactionnelle banale. Une nouvelle hypercytose s'était manifestée au quatrième jour et peu à peu s'était éteinte vers le 10^e-12^e jour. La phase de méningite ourlienne était terminée.

Cependant, chez certains animaux qui devaient présenter les troubles cliniques que nous venons de signaler, le chiffre des lymphocytes restait plus élevé qu'au départ: 80, 70, 60, 50, 35. Et alors que les autres ne présentaient plus que des chiffres



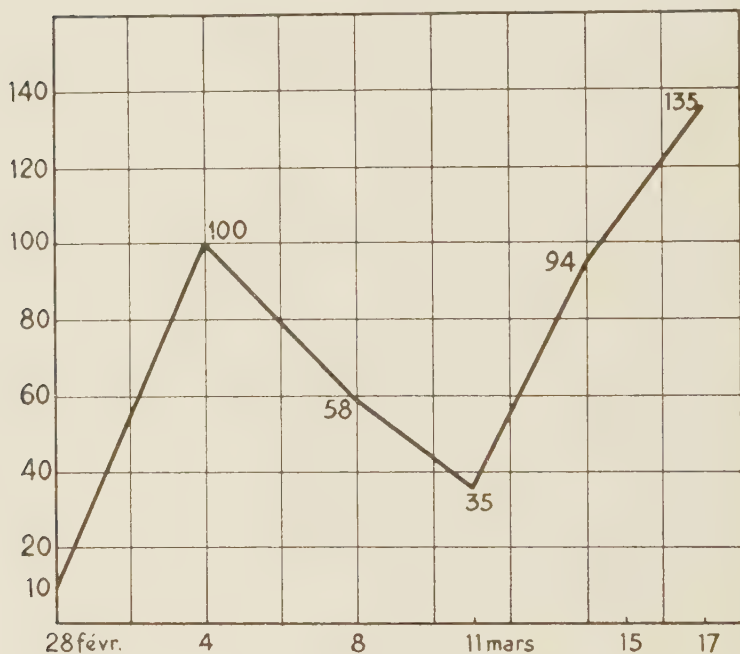
GRAPHIQUE 8

Lapin 27 B. Reprise tardive de l'hypercytose

normaux, inférieurs à 20 et d'ordinaire inférieurs à 10 et ce, définitivement, ceux-ci allaient continuer leur lymphocytose modérée avec, quelquefois, des recrudescences. Chez certains animaux, enfin, le chiffre des lymphocytes, après s'être abaissé à la normale, se relevait tardivement.

Plutôt que des descriptions, nous donnons ci-contre un graphique de plusieurs résultats obtenus (Lapins 27 B, 39 B, 28 A, 35 C).

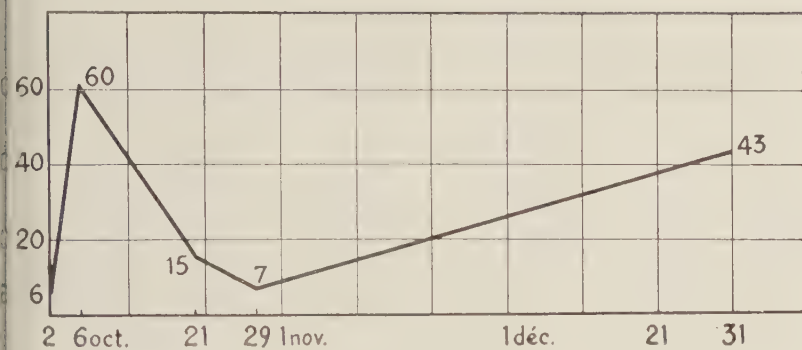
Et cette lymphocytose durait ainsi plusieurs semai-



GRAPHIQUE 9

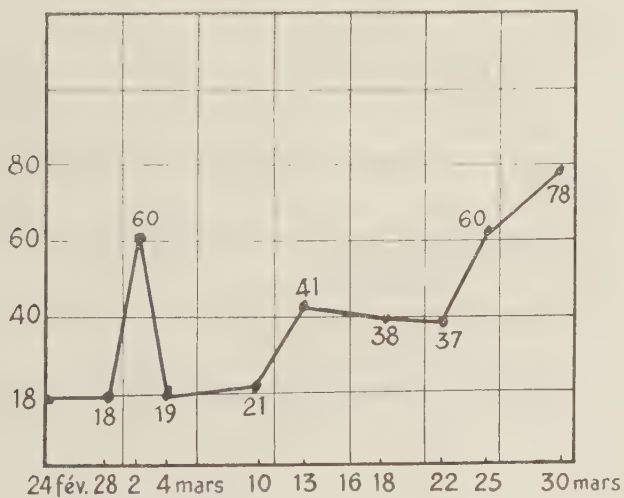
Lapin 39 B. Reprise tardive de l'hypercytose

nes, jusqu'au moment où elle s'éteignait définitivement. Le retour à l'équilibre de la cytologie du liquide coïncidait, du reste, avec la guérison clinique de l'animal.



GRAPHIQUE 10

Lapin 38 A. Reprise tardive de l'hypercytose



GRAPHIQUE 11

Reprise tardive de l'hypercytose

Si nous reproduisons comme ci-contre un tracé complet de la cytologie du liquide d'un animal inoculé (Lapin 44 A), nous voyons qu'en définitive la réaction cellulaire subit trois ressauts : un premier, assez violent, très précoce, qui se termine au troisième jour. Nous le savons, il s'agit d'une réaction banale, non spécifique, due à la pénétration dans les méninges d'un liquide hétérogène.

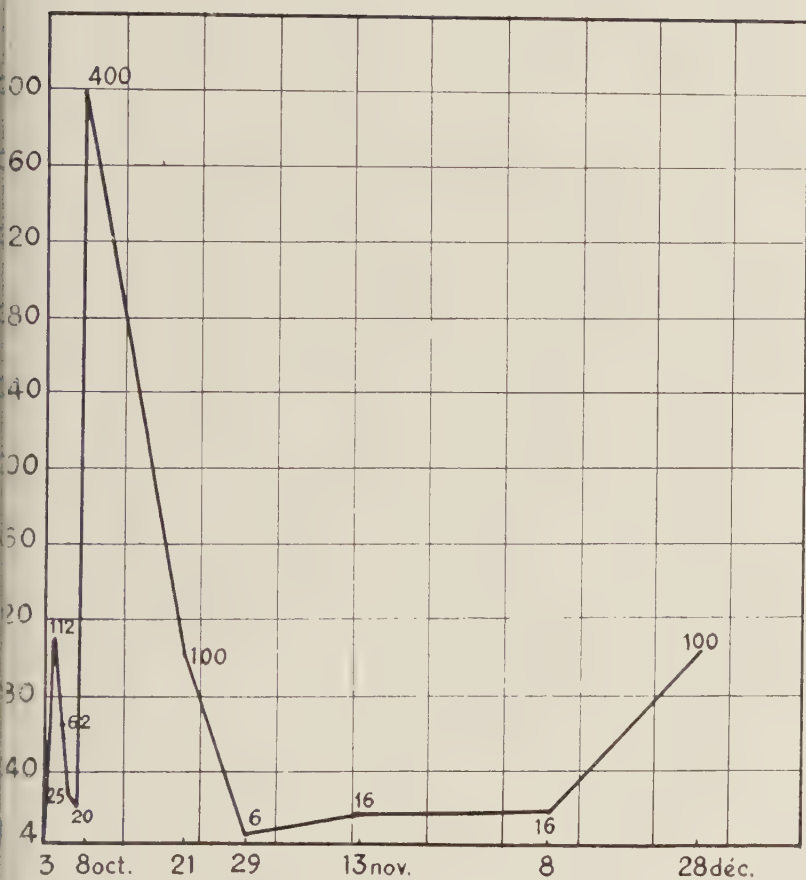
Un deuxième, du quatrième au douzième jour (environ) moins violent que le premier, plus étendu, lymphocytaire pur, ne se produisant que chez les animaux ayant reçu du liquide d'ourlien, et se produisant alors chez tous. Nous l'avons interprété comme relevant d'un processus de méningite.

Or, voici que chez certains animaux inoculés, la deuxième poussée ne s'éteint pas, mais les lymphocytes restent longtemps, plusieurs semaines, à un chiffre modérément mais anormalement élevé et quelquefois même augmentant à nouveau. Comment interpréter cette nouvelle phase ? S'il le fallait, sans autres indications, nous dirions qu'elle relève d'un processus de méningite subaiguë ou d'un processus de méningite réactionnelle à quelque inflammation sous-jacente à l'arachnoïde.

Mais, comment en avoir la preuve, sinon par l'examen histo-pathologique ?

III. — LÉSIONS HISTO-PATHOLOGIQUES

Nous avons donc sacrifié des lapins présentant des signes cliniques ou seulement cette réaction lympho-



Lapin 44 A. Reprise tardive de l'hyperglycémie

cytaire tardive. Le système nerveux était prélevé. Des fragments de moelle, de mésocéphale, de cerveau étaient fixés au formol à 10 % ou dans de l'alcool à 95°. Après inclusion à la celloïdine et à la paraffine, les coupes étaient colorées par les méthodes suivantes : hémateïne-éosine, NISSL, WEIGERT.

Voici le résultat de ces examens : ils montraient des lésions de la moelle et aussi, constamment, et plus accentuées encore, de l'encéphale. Au contraire, les lésions étaient beaucoup plus rares dans le mésocéphale et tout particulièrement exceptionnelles dans le cervelet.

Les lésions étaient de plusieurs types.

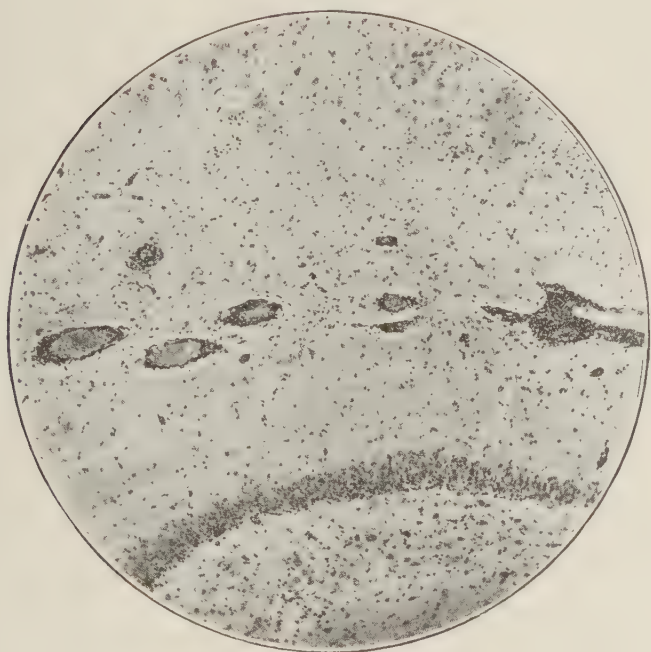
1° *Lésions méningées*

Nous y retrouvons ce que nous avons décrit au moment de la phase méningée pure : épaissement des méninges, vaso-dilatation et infiltration des vaisseaux périphériques, infiltration lymphocytaire de la pie-mère dessinant par une sorte de cercle tout le pourtour de la moelle et du cerveau, dessinant les septums, ou infiltration lymphocytaire localisée en certaines régions limitées de la méninge.

Il est essentiel de noter que l'importance des lésions méningées est variable et dépend du moment où a été sacrifié l'animal. Elles sont d'autant plus marquées que la date de l'examen se rapproche de la phase d'infection méningée pure. Quand on s'en éloigne, les lésions de méningite s'effacent au contraire. Elles peuvent devenir très légères. Ce ne sont pas, en effet, les lésions caractéristiques.

2° *Infiltrations péri-vasculaires*

Les lésions caractéristiques se présentent d'abord sous la forme d'infiltration périvasculaire. Tout au-



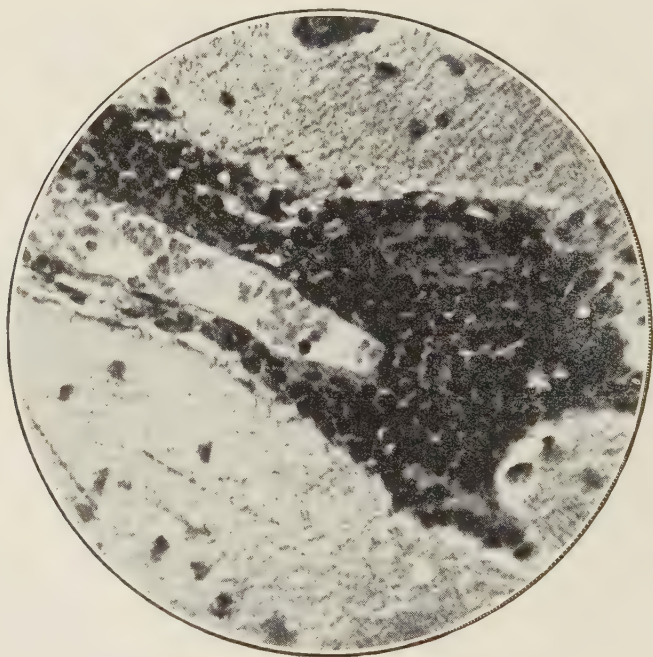
MICROPHOTO 3

Lapin n° 15. Infiltration périvasculaire
au niveau des vaisseaux de l'encéphale

Les gaines sont remplies d'éléments lymphoïdes. Gr.: 70

tour d'un vaisseau, que la section en soit transversale ou oblique, on voit un manchon de cellules rondes qui en bordent et renforcent le dessin. L'infiltration peut

être très abondante, à plusieurs rangs de cellules qui, le plus souvent, forment des anneaux denses, serrés autour du vaisseau et ne se diffusant que peu dans le

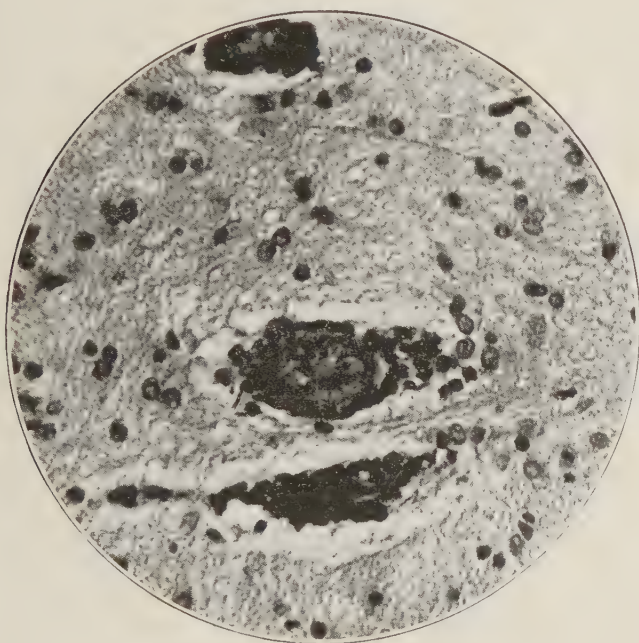


MICROPHOTO 4

Détail des gaines périvasculaires de l'encéphale qui apparaissent infiltrées de lymphocytes. Gr.: 300

parenchyme. Il s'agit, à l'examen au fort grossissement, de lymphocytes. On peut voir — comme ci-contre — l'importance de cette infiltration péri-vasculaire. Elle peut être généralisée, s'étant produite

autour de presque tous les petits vaisseaux, qu'ils soient rapprochés de la méninge ou profondément situés dans les centres. Toutefois, cette infiltration

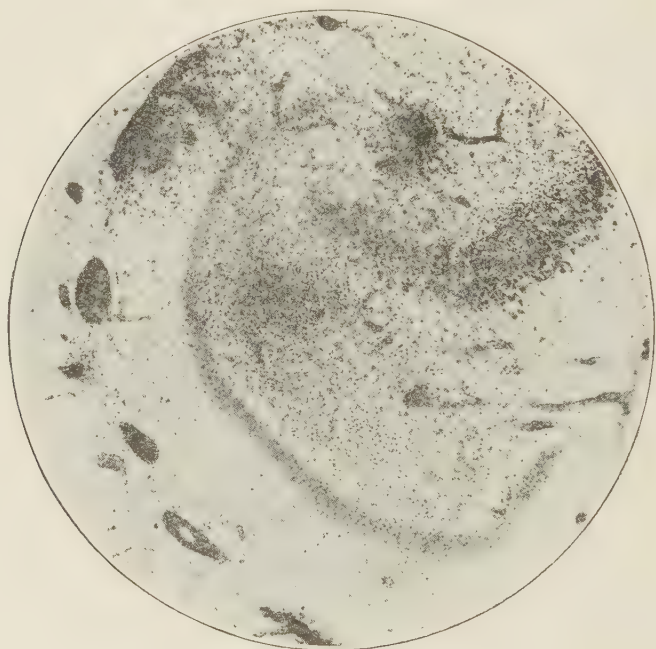


MICROPHOTO 5

Trois vaisseaux de l'encéphale montrant l'infiltration lymphoïde des gaines vasculaires. Gr.: 300

diminue, en général, à mesure qu'on s'éloigne des méninges et de l'épendyme. On peut aussi ne trouver l'infiltration qu'autour des vaisseaux d'une certaine zone limitée, de l'encéphale ou de la moelle.

Mais nous devons aussi faire cette remarque que les vaisseaux de l'encéphale sont, bien plus souvent et plus fortement que ceux de la moelle, le centre de ces infiltrations.



MICROPHOTO 6

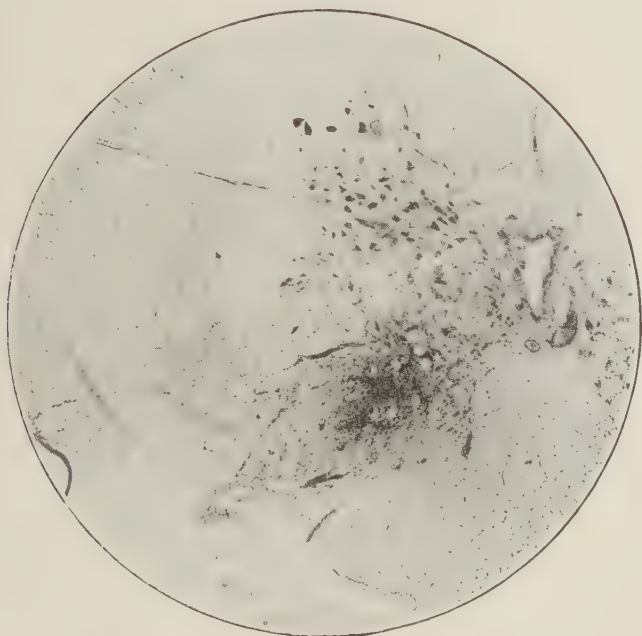
Corne d'Ammon. Dilatation des vaisseaux
Notable infiltration périvasculaire
Plusieurs nodules inflammatoires. Gr.: 45

3° *Infiltration nodulaire parenchymateuse:*

Il existe aussi, presque toujours, dans la substance grise, au niveau de la moelle, et en différents points du cerveau, des amas localisés de cellules rondes. Ces

amas sont nettement perceptibles au faible grossissement comme le montrent les microphotographies ci-jointes.

Quelquefois ils sont situés au voisinage d'un vais-

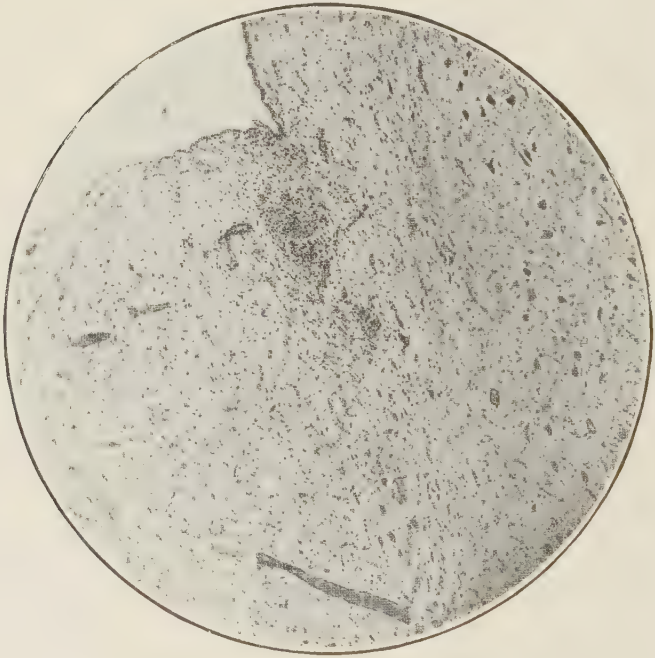


MICROPHOTO 7

Nodule inflammatoire au niveau de la corne postérieure de la moelle
Dilatation et infiltration vasculaires. Gr.: 45

seau, siège d'une infiltration périvasculaire. Mais bien souvent, ils apparaissent comme indépendants de tout processus initial d'infiltration périvasculaire ou d'infiltration méningée.

La forme même de ces amas est en général assez irrégulière. Assez dense, à son centre, l'amas s'éclaircit peu à peu sur ses bords, qui sont irréguliers, et



MICROPHOTO 8

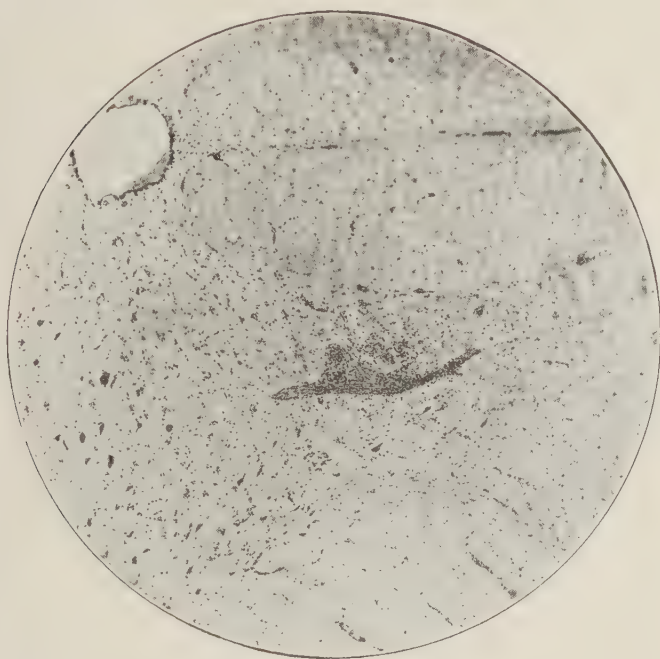
Paroi ventriculaire

Deux petits nodules inflammatoires juxta-épendymaires

Infiltration des gaines périvasculaires. Gr.: 70

offre des prolongements inégaux et non symétriques. C'est seulement au niveau de l'encéphale que l'on trouve des amas plus réguliers, plus limités et d'une densité plus homogène.

A un grossissement fort, on distingue nettement que les cellules qui réalisent l'infiltration sont des lymphocytes.

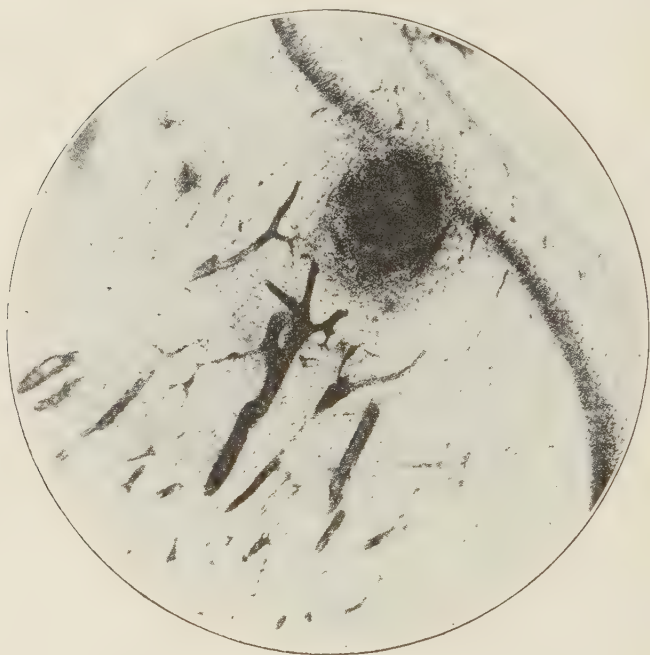


MICROPHOTO 9

Large trainée inflammatoire péri-vasculaire
au niveau de la zone interne de la corne postérieure
Petit nodule juxta-vasculaire. Gr.: 45

Il est exceptionnel de rencontrer, et seulement au niveau de l'encéphale, des foyers d'infiltration constitués par une agglomération dense de cellules rondes. A deux reprises seulement nous en avons constaté.

Les foyers nodulaires parenchymateux peuvent présenter en leur centre des signes de nécrose; on retrouve alors dans leur voisinage un petit vaisseau



MICROPHOTO 10

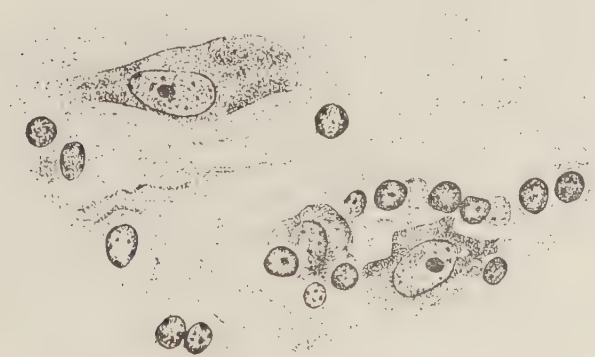
Volumineux nodule inflammatoire juxta-ventriculaire
Infiltration périvasculaire

sanguin dont la lumière paraît obstruée par un gros manchon lymphocytaire. Nous interprétons ces nodules de désintégration comme des foyers nécrotiques dûs à l'oblitération vasculaire, suivant la conception

développée par SPIELMEYER (1) et par MARINESCO (2) à propos de l'encéphalite herpétique expérimentale.

4° *Infiltration diffuse*

Les infiltrations par cellules rondes peuvent s'observer, non plus sous forme localisée et dense, mais



DESSIN

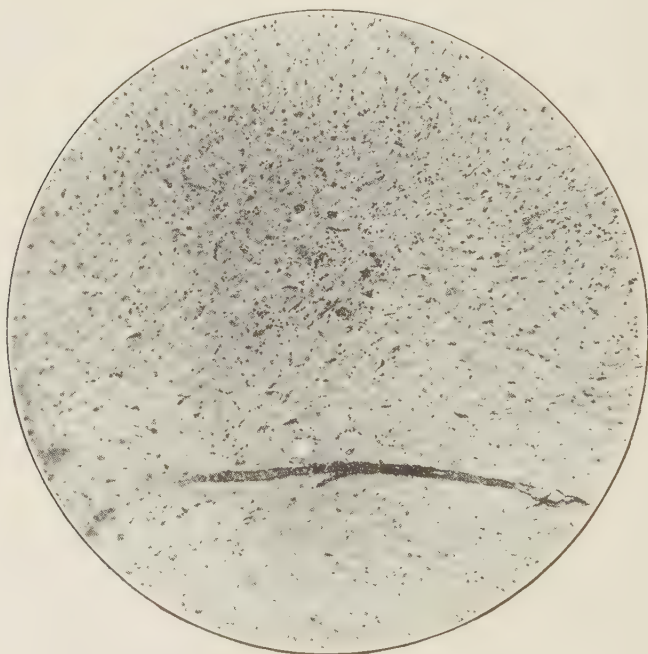
Satellitose accentuée périneuronale
(Corne antérieure de la moelle)

de façon plus discrète et plus diffuse. Il s'agit alors d'une réaction névroglique, la substance grise du névraxe renfermant un nombre anormalement élevé de cellules névrogliques. Elles ne sont pas uniformément éparées mais elles forment de nombreux petits groupements.

(1) SPIELMEYER. *Office intern. d'Hyg. publ.*, 1932, t. II, p. 1301.

(2) MARINESCO. *Revue neurol.*, janvier 1932.

Les unes réalisent l'aspect de « rosettes névrogliques » ; la plupart sont groupées autour d'une cellule nerveuse, offrant, comme nous l'indiquerons plus loin,



MICROPHOTO II

Infiltration périneuronale au niveau de la corne postérieure
Turgescence et infiltration vasculaires. Gr.: 70

l'aspect du phénomène dit « de la satellitose » ; et beaucoup de ces groupements sont partiels ; c'est-à-dire que les cellules sont trop peu nombreuses pour former un encerclement complet des cellules nobles.

5° *Atteinte des cellules nerveuses*

Pour apprécier l'atteinte des cellules nerveuses, nous avons procédé à des examens à fort grossissement des coupes colorées par la méthode de NISSL.

Il nous faut indiquer d'emblée que, dans les lésions observées, l'importance de l'atteinte des cellules nobles nous a paru secondaire. Quand on examine la coupe d'une moelle ou d'un cerveau, où se trouvent côte à côte et très accentuées de riches et nombreuses infiltrations périvasculaires, des foyers d'infiltration parenchymateuse localisée en îlots, une importante réaction névroglique, on se rend vite compte que, parmi tant de signes d'inflammation, les cellules nerveuses ne sont pas atteintes et lésées autant qu'on s'y attendrait.

D'abord, on constate l'intégrité des cellules nerveuses qui ne se trouvent pas au contact ou dans le voisinage même des régions où existe l'infiltration. On aperçoit, après coloration par la méthode de NISSL, toutes les cellules en territoire non enflammé, avec tous les détails de structure qui caractérisent les cellules nerveuses, intactes: noyau régulier avec son nucléole et protoplasma riche en granulations régulièrement éparses et également bien colorées.

Mais, dans les régions où siège l'inflammation et pour les cellules qui se trouvent au contact des infiltrations, on constate l'existence de cellules dont le protoplasma ne renferme plus — au moins dans sa plus grande partie — de granulations chromatiques: elles ont perdu leur aspect « tigroïde ».

Mais de lésions destructives nous n'en avons pas observé. Et ce n'est que tout à fait exceptionnellement que nous avons pu saisir quelques figures de neurophagie. Sur la plupart de nos coupes, nous n'avons pu en rencontrer.

6° *Atteinte des fibres nerveuses:*

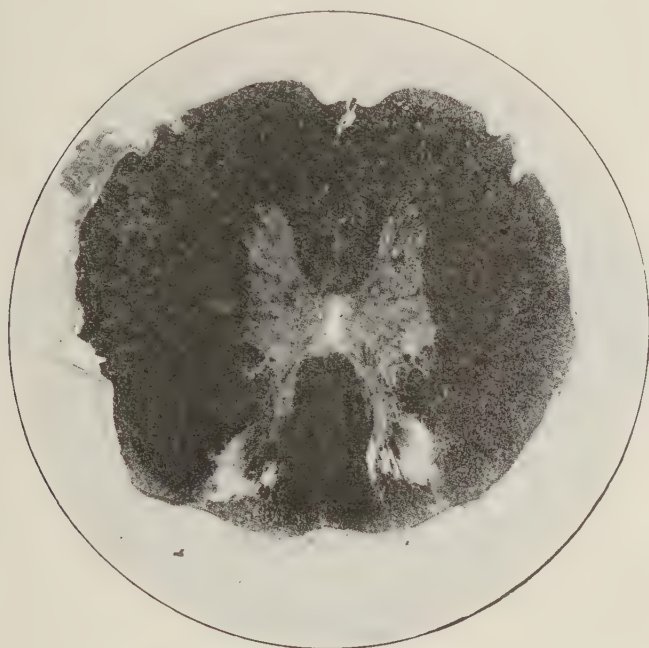
Par la méthode de WEIGERT, enfin, nous avons cherché à voir quel était le degré de la démyélinisation. Nous reproduisons ici deux coupes (Microphotos 12 et 13): l'une de moelle normale, l'autre de moelle qui présentait de belles lésions. On y pourra constater l'existence indéniable d'une démyélinisation, mais d'une démyélinisation partielle et non systématisée; en particulier, il n'existe pas de démyélinisation périvasculaire.

*
* *

L'existence des lésions de myélo-encéphalite ne se produit pas constamment après l'inoculation du liquide céphalo-rachidien d'ourliens. D'après notre statistique, nous les avons constatées dans 50 % des cas. Dans les autres, il semble que le processus infectieux n'ait déterminé qu'une méningite.

Mais la proportion que nous venons d'indiquer ne représente qu'une simple indication. Tout dépend, en effet, du moment où est sacrifié l'animal. D'une part, les lésions de myélo-encéphalite semblent n'apparaître qu'un certain nombre de jours après la méningite, peut-être en fonction de la virulence du germe. D'autre part, ces lésions sont curables. De même que les

modifications cytologiques du liquide s'atténuent et disparaissent, en même temps que l'animal, après un fléchissement de son état général, se rétablit, de mê-



MICROPHOTO 12

Moelle normale. Coloration au Weigert. Gr.: 25

me, les lésions après s'être développées, régressent et disparaissent. Et dans l'intervalle de ces deux dates extrêmes, on peut rencontrer, pour une part suivant la date, pour une part, suivant la virulence du germe:

ou bien toutes les lésions réunies, ou bien quelques-unes seulement.

Nous rapportons ici l'observation d'un animal, qui



MICROPHOTO 13

Myélite ourlienne. Démyélinisation diffuse des cordons antéro-latéraux

Gr. : 25

a présenté des signes cliniques et biologiques (cytologie du liquide) d'infection complète, et qui, sacrifié tardivement, à guérison, n'offrait plus aucune lésion décelable à l'examen.

Lapin 30 A — Reçoit 1 cc. de L.C.R. Tr. (ayant fait ses preuves de virulence chez d'autres animaux) par voie sous-occipitale, le 31/10.

Le 4/11. — 250 lymphocytes (ce liquide est « passé » à un autre lapin et déterminera des lésions).

Le 12/11. — 50 lymphocytes.

Le 24/11. — 100 lymphocytes. L'animal est « aplati » et donne l'impression d'une quadriparésie. Amaigrissement.

Le 8/12. — 12 lymphocytes.

Le 16/1. — Est sacrifié. Aucune lésion de méningite : moelle, mésocéphale et encéphale normaux.

IV. — RECHERCHE DE GERMES

L'examen histo-pathologique des lésions devait être nécessairement complété par la recherche de germes visibles susceptibles de s'y trouver.

Nous avons d'abord porté notre attention sur l'examen de coupes de cerveau, riches en lésions, de façon à éliminer une cause d'erreur : celle de lésions dues à une infection par encéphalitozoon cuniculi. Bien que cette cause d'erreur doive être écartée — comme nous l'indiquerons — et de façon formelle, par d'autres arguments, il était indispensable de rechercher la présence du parasite. Dans une étude remarquable, LEVADITI, NICOLAU et M^{lle} SCHOEN ont exposé que dans les lésions d'encéphalite spontanée du lapin on découvrait dans les centres le parasite sous forme de kystes. Nous référant à sa description, nous rapportant aux figures qu'ils en ont données et suivant les méthodes conseillées par ces auteurs, nous avons procédé à cette recherche. Après coloration par le Mann, nous

avons attentivement examiné nos pièces et nous n'avons jamais rencontré de kystes.

Nous avons aussi, après coloration par le Giemsa, recherché la présence de spirochètes ou d'autres germes visibles; nous n'en avons jamais décelé.

Enfin, nous ne pouvons pas dire qu'au niveau des cellules atteintes existaient des figures « d'inclusion ». Nous n'en avons jamais trouvé.

V. — ELIMINATION DES CAUSES D'ERREUR

En présence de lésions si riches et indiscutables comme en témoignent nos micro-photographies, il convenait, avant même de discuter leur spécificité étiologique, de s'assurer qu'il s'agissait bien de lésions infectieuses et non de lésions que pourrait engendrer une vive réaction méningée aseptique.

Sur ce point, nous avons déjà quelques renseignements. ZDRODOWSKI et ses collaborateurs, ayant déterminé chez les lapins des méningites infectieuses (méningocoques, streptocoques...) par voie sous-occipitale, indiquent que les lésions vérifiées étaient purement méningées et ne déterminaient que de la congestion et de l'œdème des centres.

Nous avons nous-mêmes étudié à ce point de vue un lapin qui avait présenté une méningite à streptocoques. Sur les pièces, nous avons constaté un épaississement des méninges et une vaso-dilatation très marquée des vaisseaux qui entourent la moelle. Mais nous n'avons pu saisir ni une infiltration périphérique de la moelle ni une infiltration se prolongeant dans les

raphés, ni, *a fortiori*, aucune lésion parenchymateuse. Il n'y avait absolument aucune trace d'infiltration périvasculaire, ni d'infiltration localisée dans les cornes ou les cordons, ni d'infiltration diffuse. La différence était absolue entre l'aspect de cette moelle et celui des moelles de lapins inoculés avec le liquide céphalo-rachidien d'ourliens.

Nous avons complété cette recherche par l'examen de la moelle et du cerveau de nombreux lapins ayant reçu par voie sous-occipitale du sérum de cheval ou du liquide céphalo-rachidien de sujets non ourliens, ou d'eau physiologique. Et quoique ces animaux aient présenté la réaction méningée que nous avons décrite, nous n'avons jamais constaté autre chose que les lésions méningées banales dont nous avons précédemment donné la description.

Pour éliminer une autre cause d'erreur possible, nous avons examiné des lapins qui, au cours d'inoculations, avaient présenté aussitôt après la ponction des troubles de l'équilibre (latéropulsion, mouvements de manège) dûs à un traumatisme au niveau des voies cérébelleuses. Un traumatisme ne pouvait-il pas être à l'origine de lésions parenchymateuses? *A priori*, on pouvait éliminer l'hypothèse. D'abord parce que presque tous nos lapins ont été ponctionnés sans traumatisme, comme en témoignait l'intégrité de leurs mouvements. Pour cette autre raison que les lésions étaient étagées sur tous les segments de la moelle, même dans sa partie inférieure, en même temps que dans le cerveau. Mais nous avons voulu obtenir une certitude: le lapin traumatisé ne présentait absolument rien de comparable avec ce que nous avons observé.

Nous pouvons donc affirmer, après tous ces examens d'épreuve, que les lésions de myélo-encéphalite qui existent dans les centres nerveux des lapins en expérience ne relèvent certainement pas d'une réaction méningée banale. Elles ne sont pas sous sa dépendance. Elles sont la résultante d'une infection, elles sont l'expression d'une myélite et d'une encéphalite infectieuses.

*
* *

Parvenus à ce point de notre démonstration, ayant établi sur des preuves que nous croyons indiscutables que l'injection sous-occipitale de liquide céphalo-rachidien de méningite ourlienne, au lapin détermine une méningite — de façon constante — suivie d'encéphalo-myélite chez 50 % d'entre eux et qu'il s'agit bien de lésions infectieuses, il nous reste à aborder une dernière question : ces lésions infectieuses sont bien spécifiques : elles sont dues à l'infection ourlienne.

CHAPITRE IV

DE LA NATURE OURLIENNE DU PROCESSUS DE MÉNINGO MYÉLO-ENCÉPHALITE OBSERVÉ

Admettant que les lésions méningées et névraxiques observées chez nos lapins en expérimentation sont de nature infectieuse, la question se pose de savoir s'il s'agit bien d'infection due au virus ourlien.

L'emploi du liquide céphalo-rachidien comme matériel d'inoculation élimine la possibilité d'apport de virus divers, comme pourrait en occasionner l'utilisation de la salive même filtrée. On peut admettre avec grande vraisemblance que le liquide céphalo-rachidien, au cours de la méningite ourlienne, renferme uniquement le virus ourlien.

Beaucoup plus important, apparaît un autre côté de la question : ces lésions inflammatoires du système nerveux ne pourraient-elles pas être provoquées par un agent pathogène existant, préalablement à l'expérimentation, dans le névraxe ou, plus généralement, dans l'organisme du lapin ? Et nous avons en vue l'infection du lapin par cette microsporidie bien étudiée, après WRIGHT et CRAIGHEAD, par LEVADITI, NICOLAU et M^{lle} SCHOEN : *Encephalitozoon cuniculi*.

Le lapin peut être infecté spontanément par un protozoaire, *Encephalitozoon cuniculi*, dont l'habitat d'élection est le rein; l'élimination du parasite par les urines assure la dissémination de l'infection, l'épizootie. Chez certains animaux, l'agent pathogène colonise en outre dans le cerveau, déterminant des lésions de méningo-encéphalite chronique: il y peut être décelé (forme sporulée).

L'infection peut ne pas avoir de traduction clinique, mais elle peut aussi entraîner une cachexie avec paralysies (paralysies infectieuses des jeunes lapins) et mort tardive. L'expérimentation a démontré, qu'après inoculation, l'incubation est longue, les lésions nerveuses ne faisant leur apparition qu'au minimum deux mois après l'inoculation.

Sur quels arguments nous appuyons-nous pour estimer que nous n'avons pas eu à faire aux lésions de l'encéphalite épizootique?

L'encéphalite épizootique ne semble pas présenter en France la même fréquence qu'en d'autres pays (Nord de l'Europe, Etats-Unis). Sur 700 cerveaux de lapins examinés (coupes et frottis), LEVADITI ne rencontre que trois fois les lésions et le parasite. Néanmoins, dans le but de nous soustraire autant que possible à cette cause d'erreur, nous nous sommes adressés, pour notre approvisionnement en animaux, à plusieurs élevages différents; un seul clapier d'origine, s'il eut été infecté, eut pu nous fournir un gros pourcentage d'animaux malades. Nous avons isolé les lapins en expérience et les cages, une fois vides, ont été soigneusement désinfectées. Les organes (cerveau

et reins) d'un certain nombre d'animaux neufs ont été examinés sans qu'il fut possible d'y déceler de lésions inflammatoires ni de spores d'encéphalitozoon. Les lapins témoins, inoculés avec des produits non virulents (liquide céphalo-rachidien normal par exemple) n'ont jamais présenté de lésions de méningo-encéphalite; ce qui n'aurait vraisemblablement pas manqué de s'observer de temps à autre, si nous avions expérimenté sur des lots de lapins infectés. D'ailleurs, la constance de la réaction inflammatoire nerveuse après inoculation de liquide céphalo-rachidien virulent (méningite ourlienne) est en faveur d'une relation de cause à effet entre les deux. A supposer qu'il s'agisse d'encéphalite épizootique, il faudrait que tous ces lapins eussent été déjà atteints au moment de l'inoculation; car, même en admettant que le traumatisme dû à l'inoculation sous-arachnoïdienne puisse favoriser une métastase cérébrale chez des lapins simplement porteurs de parasites rénaux, les lésions nerveuses n'apparaîtraient qu'après une incubation de 60 à 75 jours au minimum; or, nous observons des lésions bien avant ce laps de temps. De plus, l'agent étiologique de l'encéphalite épizootique est un sporozoaire; les dimensions des spores de l'encéphalitozoon ne leur permettent pas de traverser les bougies filtrantes. Or, nous verrons que le liquide d'ourliens après filtration se montre aussi virulent que non filtré.

Les caractères histologiques de ces lésions nerveuses permettent-ils de différencier l'encéphalite épizootique de l'encéphalite consécutive à l'inoculation du virus ourlien?

D'après LEVADITI, les lésions consistent essentiellement en nodules inflammatoires, situés dans l'encéphale, où ils sont disséminés dans les régions corticales et sous-corticales. Ces formations nodulaires sont constituées par un groupement de cellules d'aspect épithélioïde, autour duquel s'accumulent des lymphocytes. Au centre de ces nodules, peut exister une petite zone de nécrose, avec quelquefois des grains de pigment ocre. Certains de ces nodules sont situés au voisinage d'un vaisseau atteint par un processus d'oblitération. On a, en somme, l'aspect d'un granulome de résorption développé autour d'un de ces kystes parasitaires, dont nous parlerons plus loin.

Outre ces nodules inflammatoires, caractéristiques de l'encéphalite épizootique, on peut rencontrer d'autres lésions : manchons périvasculaires et des lésions de méningite.

Or, chez nos animaux, nous n'avons rencontré que deux fois des nodules inflammatoires dont le centre avait subi de la dégénérescence. Cette image n'est du reste, pas caractéristique. On peut la rencontrer au cours d'autres névraxites (herpès). Il n'existait pas, du reste, dans les lésions de ce type que nous avons observées, de zone de cellules épithélioïdes.

Et enfin, en cas d'infection par *encéphalitozoon cuniculi*, il est facile de mettre en évidence dans le cerveau, la présence de l'agent pathogène, en particulier par la méthode de coloration de MANN. LEVADITI a minutieusement décrit les caractères morphologiques de l'Encephalitozoon. Le parasite se trouve soit au niveau des nodules encéphaliques, soit à distance

de ces nodules, à l'intérieur de formations kystiques dont la cavité est littéralement bourrée de spores. Celles-ci s'observent avec encore plus de facilité sur les frottis de substance cérébrale. Enfin, elles sont extrêmement abondantes dans les reins, le parasite pullulant dans les cellules épithéliales qui tapissent les tubes rénaux.

L'absence constante d'éléments parasitaires, tant dans le cerveau que dans les reins de nos lapins en expérience, est la preuve formelle que nous ne nous sommes pas trouvés en présence de l'encéphalite épizootique.

*
* *

Nous nous contenterons de mentionner, comme cause d'erreur possible, une infection par le virus III (du lapin) découverte par RIVERS et TILLET.

Mais, autant qu'on en sache jusqu'ici, cette infection a son siège dans les cellules des testicules. L'erreur n'est à considérer que si l'on expérimente sur le testicule ou à partir de produit de broyage de testicule (1).

*
* *

Toutes les hypothèses raisonnables sur la nature des lésions observées sont donc écartées, sauf l'hypothèse de leur nature spécifique, ourlienne, en face de laquelle il convient maintenant de nous placer.

(1) RIVERS et TILLET. *Journ. of Exp. Méd.*, t. XLVIII, 1923. — Voir aussi 1° MILLER, ANDREWES et SWIFT. *Journal of Exper. Méd.* t. XL, 1924;

2° Paul HAUDUROY. *Les Ultravirus*. Masson, 1934.

On ne saurait d'abord négliger ce fait essentiel: que 95 % des lapins inoculés avec un liquide céphalo-rachidien de sujets atteints de méningite ourlienne présentent au quatrième jour et les jours suivants des signes cyto-chimiques d'une méningite que l'on n'observe pas chez les témoins; ni qu'environ 50 % des lapins inoculés de la même façon présentent plus tardivement une altération prolongée de la cyto-logie de leur liquide et enfin des lésions d'encéphalomyélite telles qu'on n'en observe jamais chez les animaux témoins quelque inoculation qui leur ait été faite par la même voie. Il y a, dans ces faits, une présomption de la plus haute valeur en faveur de la nature ourlienne de ces lésions.

Ne peut-on apporter des arguments plus directs encore?

EXPÉRIENCES D'IMMUNITÉ

Nous avons essayé d'en trouver un, en expérimentant sur un animal qui avait déjà subi une inoculation virulente et qui y avait réagi par des signes cliniques et biologiques. En réinoculant, par la même voie, ce lapin qui avait subi l'infection ourlienne et qui en était guéri, nous devions, si le liquide céphalo-rachidien injecté renfermait bien le virus ourlien, voir ce lapin, rendu activement immun par la première injection, ne plus réagir à la seconde inoculation.

C'est dans ce but que nous n'avons pas sacrifié le lapin 41 C qui avait reçu, le 14-12-36, par voie sous-occipitale, 1 cc. de liquide céphalo-rachidien Stras.

Ce même liquide avait fait la preuve de sa virulence chez le lapin 25 A, déterminant une méningite puis des lésions de myélo-encéphalite vérifiées par l'examen histologique.

La cytologie initiale de son liquide était: 7 lymphocytes.

A la ponction du 18-12, son liquide contenait 50 lymphocytes; le 20-12, 400 lymphocytes. Quelques jours après, il paraît « aplati » et sans vivacité. Le 16-1-37, on compte 12 lymphocytes, le 2 février, 5 lymphocytes. Depuis déjà quelque temps, il avait repris une apparence normale.

Le 28 février, considéré comme guéri, il reçoit 1 cc. du liquide céphalo-rachidien de Courg., qui, chez un témoin, devait donner ultérieurement des lésions de myélo-encéphalite confirmée. Au moment de la réinjection, le liquide renfermait 5 lymphocytes.

Or, les ponctions successives ont donné:

Le 4-3: 15 lymphocytes.

Le 6-3: 20 —

Le 11-3: 23 —

Le 15-3: 23 —

Le 18-3: 7 —

Le 24-3: 5 —

Le 29-3: 5 —

Le 19-4, il est sacrifié et on ne constate, à l'examen des pièces, aucune espèce de lésions.

Ce lapin est l'unique exemple que nous ayons rencontré (sur plus de 60) d'animal ne présentant aucune modification cytologique importante du L.C.R., après

injection de liquide virulent. Mais c'est aussi l'unique cas d'animal injecté qui avait présenté tous les signes d'une infection ourlienne préalable, dont il avait guéri.

Ce résultat nous montre que, chez le lapin activement immunisé, les réinoculations demeurent sans effet. C'est une preuve de spécificité de l'infection expérimentale.

*
* *

Mais nous devons aussi rechercher ce que nous donnerait l'épreuve de l'immunisation passive.

Procédant par tâtonnements et aussi en raison de ce que nous n'avions pas toujours à notre disposition, au moment voulu, du liquide céphalo-rachidien virulent, nous avons adopté deux dispositifs.

Comme il ne nous était pas possible de faire pénétrer par voie intra-rachidienne une quantité importante de liquide, nous ne pouvions rechercher le pouvoir neutralisant du sérum de convalescents d'oreillons préalablement mêlé, et en quantités suffisantes, à du liquide virulent. C'était cependant l'épreuve que nous aurions désiré faire.

A défaut, nous avons d'abord inoculé à deux lapins : à l'un, 1 cc. de sérum de convalescent d'oreillons ; à l'autre, 1 cc. de sérum d'un sujet ne présentant pas et n'ayant pas présenté (autant qu'il est possible de le savoir) d'infection ourlienne. Le sérum de convalescent était prélevé au 25^e jour de la maladie, date qui semble la meilleure, ainsi que l'ont constaté

V. DE LAVERGNE et P. FLORENTIN (1) dans leurs recherches sur la séro-prophylaxie de l'orchite ourlienne.

6 heures plus tard, les deux animaux recevaient par la même voie 1 cc. de liquide céphalo-rachidien virulent.

Une pareille technique présentait de sérieux inconvénients. Nous injections, en effet, le virus, en pleine réaction méningée sérique. L'immunisation passive de la méninge était-elle déjà partout réalisée? Le virus injecté ne serait-il pas adsorbé sur les cellules de la vive réaction?

En fait, les résultats ont été les suivants:

LAPIN 17 B

Inoculé le 28/2 avec L.C.R. virulent + sérum normal.

Initialement: 5 lymphocytes.

Le 4/3.....	182 lymphocytes
Le 8/3.....	201 lymphocytes (0,40 alb.)
Le 11/3.....	80 lymphocytes
Le 15/3.....	39 lymphocytes
Le 21/3.....	90 lymphocytes (0,60 alb.)
Le 23/3.....	128 lymphocytes
Le 27/3.....	82 lymphocytes

Le 28, autopsie. Constatacion sur les coupes de méningite légère autour du cerveau et des scissures. Rien de vasculaire ni de parenchymateux.

(1) V. DE LAVERGNE et FLORENTIN. Etude sur le pouvoir préventif du sérum des convalescents d'oreillons: 1° *Acad. de Médecine*, 8 mars 1925; 2° *Paris Méd.*, 6 juin 1925.

LAPIN 32 C

Inoculé le 28/2 avec L.C.R. virulent + sérum de convalescent.

Le 4/3.....	230 lymphocytes
Le 8/3.....	80 lymphocytes
Le 11/3.....	40 lymphocytes
Le 15/3.....	42 lymphocytes
Le 21/3.....	58 lymphocytes
Le 23/3.....	55 lymphocytes
Le 27/3.....	36 lymphocytes

Sacrifié le 29. Constatation de lésions de méningite légère, sans lésions périvasculaires ni parenchymateuses.

Cette expérience apparaît donc comme sans valeur, puisque l'animal qui avait reçu du sérum normal ne présente lui-même aucune lésion caractéristique.

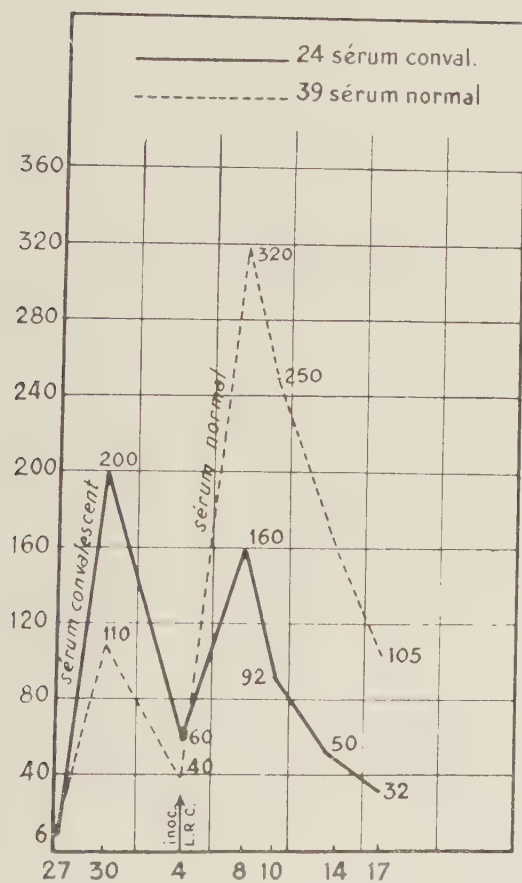
Nous avons pu la reprendre dans de meilleures conditions, le sérum étant injecté quelques jours avant le liquide.

LAPIN 39 A

Le 25/12/36 reçoit 3/4 de cc. de sérum normal.

Le 27/12.....	110 cellules
Le 4/1/37.....	40 cellules
Reçoit ce jour-là 1 cc. de L.C.R. Hel. virulent	
Le 8/1.....	320 lymphocytes
Le 10/1.....	250 lymphocytes
Le 14/1.....	162 lymphocytes (0,60 alb.)
Le 17/1.....	100 lymphocytes

Sacrifié le 18. Infiltration lymphocytaire de la méninge.



GRAPHIQUE 13

Lapin 24 A et lapin 39 A
Variations de la cytologie

LAPIN 24 A

Le 25/12/36 reçoit 3/4 de cc. de sérum
de convalescent d'oreillons

Le 27/12..... 200 cellules
Le 4/1/37..... 60 cellules
Reçoit ce jour-là 1 cc. de L.C.R. Hel. virulent
Le 8/1..... 160 lymphocytes
Le 10/1..... 92 lymphocytes
Le 14/1..... 50 lymphocytes (0,37 alb.)
Le 17/1..... 31 lymphocytes

Sacrifié le 18. Pas de lésions.

Voir graphique 13.

Nous avons recommencé l'expérience.

LAPIN 25 B

Le 7/3 reçoit 1 cc. de sérum normal.
Initialement: 6 lymphocytes.

Le 13/3..... 120 cellules
Le 18/3..... 40 cellules
Le 11/4..... 4 cellules
Reçoit ce jour-là 1 cc. L.C.R. lapin 34 E virulent
Le 14/4..... 4 lymphocytes
Le 16/4..... 6 lymphocytes

Le 17/4, sacrifié. Pas de lésion de méningite,
mais infiltration lymphocytaire autour de quel-
ques vaisseaux cérébraux.

LAPIN 26 C

Le 7/3 reçoit 1 cc. de sérum
de convalescent d'oreillons.

Le 13/3.....	47 cellules
Le 18/3.....	13 cellules
Le 11/4.....	8 cellules
Reçoit ce jour-là 1 cc. L.C.R. lapin 34 E virulent	
Le 14/4.....	17 lymphocytes
Le 16/4.....	30 lymphocytes

Le 17/4: Autopsie. Aucune lésion n'est constatée.

Ces expériences d'immunité passive ont donc donné: les deux premières, des résultats sans valeur puisque aucun animal n'a présenté de lésions caractéristiques; la dernière expérience, des résultats positifs, encore que, si le lapin protégé n'a présenté aucune lésion parenchymateuse ni méningée, le lapin témoin a présenté seulement une infiltration périvasculaire cérébrale discrète. Nous considérons cette lésion comme spécifique de l'infection et, au cours de cette expérience, comme caractéristique de l'infection ourlienne. Néanmoins, pour trancher de façon décisive ce point capital, nous aurions désiré retrouver les lésions complexes que peut réaliser l'injection de liquide virulent: non seulement infiltration péri-vasculaire, mais infiltration localisée ou diffuse et atteinte des cellules nerveuses elles-mêmes.

Nous nous réservons de reprendre cette étude capitale de l'immunité en usant d'autres méthodes et

tout particulièrement lorsque nous étudierons l'infection ourlienne expérimentale par voie sanguine.

*
* *

Pour compléter notre démonstration, il convient de rappeler que nos expériences ne sont pas les seules qui ont montré que l'infection ourlienne expérimentale pouvait se traduire par des lésions de méningo-encéphalo-myélite et précisément du même type que les nôtres : ce sont, tout particulièrement, celles de GORDON.

Comme nous l'avons indiqué à l'historique, en effet, cet auteur anglais, en 1914, a procédé chez le singe à des inoculations intracrâniennes de salive filtrée d'ourliens. Il a constaté, quelques jours après, par ponction lombaire, que le liquide céphalo-rachidien présentait une lymphocytose. Ayant sacrifié les animaux et examiné histologiquement les coupes du cerveau, il constata l'existence d'une infiltration lymphocytaire des méninges, de la congestion et de petites hémorragies capillaires et aussi une augmentation des cellules gliales, avec un certain degré de dégénérescence cellulaire.

Ainsi, la description que GORDON a donnée des lésions de l'encéphale de singes inoculés avec un produit virulent ourlien par voie intra-crânienne est donc semblable, dans ses traits principaux, à celle que nous avons précédemment tracée d'après les lésions expérimentales de nos lapins et la microphotographie donnée par GORDON dans un article de

The LANCET pourrait être une des nôtres et vice-versa.

Nous pourrions encore invoquer les faits — plus connus en France que ceux de GORDON — rapportés par Martha WOLLSTEIN. Cet auteur, injectant au chat, par voie sous-occipitale, un produit virulent ourlien, a constaté, en effet, une réaction vive des méninges, très précoce et composée en majeure partie de polynucléaires. Il n'est pas mentionné, il est vrai, de lésions sous-jacentes, dans la moelle et le cerveau.

Contrairement à une opinion générale, qui invoque ces faits de M. WOLLSTEIN, pour mettre en valeur cette reproduction expérimentale de la méningite ourlienne, nous tenons les faits rapportés comme de valeur discutable. La précocité de la réaction (quelques heures) et sa teneur élevée en polynucléaires nous paraît signifier qu'il s'agit, non pas d'une méningite ourlienne, mais d'une réaction méningée banale, aspécifique, due à la pénétration de liquide hétérogène.

En tout cas, il n'est pas signalé dans le mémoire de l'auteur que des lésions d'encéphalo-myélite aient été observées.

*
* *

Pour toutes ces raisons, avons-nous été conduits à admettre que, seul, le virus ourlien présent dans le liquide d'inoculation avait pu déterminer la méningite puis les lésions d'encéphalo-myélite dont nous avons constaté la présence.

Mais puisque le virus ne se présentait pas sous une forme figurée, décelable soit dans le liquide d'inoculation, soit dans le liquide céphalo-rachidien des animaux atteints de méningite et pas davantage au niveau des lésions, il fallait soupçonner qu'il s'agissait d'un ultra-virus, mais nous devions en rechercher la preuve et, comme tous les auteurs récents l'admettent, établir que le produit était encore virulent après traversée des bougies filtrantes.

Nous avons utilisé un liquide céphalo-rachidien d'homme présentant une méningite ourlienne. Il fut injecté à trois lapins, dont deux firent, par la suite, la preuve de sa virulence.

Le lapin 39 B reçut, le 28-2-37, 1 cc. de ce liquide après filtration sur bougie Chamberland L 2. Au départ, le liquide du lapin renfermait 10 lymphocytes; le 4-3, 101 lymphocytes; le 8-3, 58; le 11-3, 35; le 15-3, 94; le 19-3, 135. (A noter la reprise de la lymphocytose); le 22-3, 130.

Le lapin est sacrifié ce jour. Or, l'examen montra l'existence dans la moelle et le cerveau de belles lésions: méningite, infiltrations périvasculaires, infiltration diffuse, sans nodules inflammatoires localisés.

Par cette expérience, nous constatons donc que le virus contenu dans le liquide céphalo-rachidien de méningite ourlienne est capable de traverser une bougie Chamberland L 2. Il s'agit bien d'un ultra-virus.

Nous n'avons pas encore étudié les propriétés de ce virus. Nous ne saurions dire quel est son degré

de résistance à la chaleur, au froid, comment il se comporte au contact de la glycérine, ni quelle est sur lui l'action de la centrifugation. Ce sera l'objet de recherches ultérieures.

CHAPITRE V

RÉSUMÉ

DES CONSTATATIONS EXPÉRIMENTALES

Au cours de notre exposé, nous avons jusqu'ici fait suivre la description des phases successives de l'infection expérimentale, de contre-épreuves variées tendant à éliminer les causes d'erreur. Celles-ci, nous les avons longuement discutées et donné à la description de nos expériences-témoins autant d'ampleur qu'à la description de nos expériences positives.

Une pareille méthode était, sans doute, nécessaire. Il est essentiel, en effet, de démontrer que les lésions obtenues sont spécifiques et non attribuables à d'autres causes qu'à l'action du virus ourlien. Pareil travail de critique est indispensable. Il représente le travail de soubassement et d'infrastructure qui, seul, donne leur valeur et leur solidité aux conclusions.

Mais, en procédant ainsi, on s'expose à ne plus donner aux faits positifs tout leur relief, et l'enchaînement des faits risque de s'affaiblir quand il est incessamment interrompu par des développements adjacents. C'est pourquoi nous avons tenu à ramasser les preuves positives qui démontrent l'existence de l'in-

fection ourlienne expérimentale du lapin consécutive à l'injection sous-arachnoïdienne de liquide céphalo-rachidien d'hommes atteints de méningite ourlienne.

*
* *

1° Si l'on injecte à des lapins normaux du liquide céphalo-rachidien d'homme normal, une ponction pratiquée au 4°-6° jour montrera dans 99 % des cas que le chiffre des cellules est inférieur à 50 et presque toujours au-dessous de 30.

Si l'on injecte à des lapins normaux du liquide céphalo-rachidien d'homme atteint de méningite ourlienne, une ponction pratiquée au 4°-6° jour montrera dans 95 % des cas que le chiffre des cellules est voisin de 100, souvent très supérieur à ce chiffre (jusqu'à 1.000) et exceptionnellement entre 70 et 100.

Par ailleurs, le même phénomène d'hyperlymphocytose notable au quatrième jour se retrouve chez les lapins chez lesquels a été réalisé « un passage ».

Enfin, chez les animaux qui ont été sacrifiés peu après cette réaction du quatrième jour, on rencontre des altérations des méninges, qui, chez quelques-uns, par l'intensité du processus d'infiltration lymphocytaire réalisé dans les septums ou dans les méninges molles, sont caractéristiques d'une infection et profondément différentes de ce qu'entraîne une réaction méningée aseptique.

Telles sont les trois grandes preuves de l'existence d'une méningite ourlienne déterminée par l'injection sous-occipitale de liquide virulent.

Il s'en ajoute une quatrième, encore bien plus importante, et fournie par les phénomènes consécutifs à la phase d'infection méningée.

2° Chez un certain nombre d'animaux qui ont présenté des signes de méningite (pourcentage variable suivant le moment de l'examen et le degré de virulence du liquide), des signes vont se manifester et des lésions apparaître, *qu'on ne rencontre de façon absolue que chez les animaux inoculés avec le liquide d'ourliens*.

Signes cytologiques: reprise ou accentuation secondaire de la lymphocytose du liquide céphalo-rachidien; quelquefois, signes cliniques d'atteinte de l'état général; enfin, lésions caractéristiques de névraxite, disséminées dans la moelle et l'encéphale, se manifestant par de l'infiltration périvasculaire, des nodules inflammatoires localisés, une infiltration diffuse, avec atteinte localisée et partielle des cellules nobles.

Ces lésions (de même que les signes cytologiques de méningite) ne s'observent plus après injection faite chez un animal qui avait été infecté par le virus ourlien et était guéri.

Tels sont les résultats positifs essentiels de notre étude expérimentale. Nous avons voulu nettement les dégager, pour que leur groupement fasse apparaître ce qui nous semble devoir donner toute leur force aux conclusions de notre travail.

Il est possible que l'on puisse discuter certains points de détail. On pourrait, par exemple, discuter sur le moment précis où finit la réaction immédiate banale et où commence la méningite spécifique. Mais

notre réactif, le résultat de la ponction faite au quatrième jour, met en évidence, de façon saisissante, qu'il existe chez les animaux inoculés avec le virus, un processus qui ne s'observe pas chez les témoins. De plus, l'apparition d'une lymphocytose secondaire avec existence contemporaine de lésions indiscutables, dont la nature infectieuse s'impose, et qui ne peuvent être que spécifiques, achèverait la démonstration.

On pourrait encore tenir pour insuffisantes les preuves de spécificité que représentent nos expériences d'immunité passive. Mais notre étude est loin d'être achevée. Et déjà nous avons quelques preuves que, par d'autres méthodes, la notion de la spécificité pourra être établie solidement.

La conclusion essentielle de notre travail est d'apporter la preuve qu'il est possible de déterminer chez le lapin une infection ourlienne expérimentale.

Il nous reste, dans ce travail, à montrer quelle est la place de la myélo-encéphalite ourlienne expérimentale du lapin, dans la classification générale des névraxites infectieuses.

CHAPITRE VI

PLACE DE L'ENCÉPHALO-MYÉLITE OURLIENNE EXPÉRIMENTALE DANS LA CLASSIFICATION DES NÉVRAXITES

Nous avons établi dans les chapitres précédents, que l'inoculation sous-arachnoïdienne de L.C.R. de sujets atteints de méningite ourlienne, déterminait chez le lapin une méningo-encéphalo-myélite infectieuse spécifique.

Il nous faut maintenant déterminer la place de cette névraxite ourlienne expérimentale parmi les infections aiguës non suppuratives du système nerveux.

Rappelons, tout d'abord, ses principales caractéristiques: le premier stade de l'infection est marqué par l'infiltration de la méninge par des lymphocytes; généralisée au début, l'infiltration lymphocytaire tend ensuite à se localiser, particulièrement autour des vaisseaux; elle décroît progressivement, peut disparaître chez certains animaux qui n'auront été atteints que d'une infection méningée pure.

Mais chez 50 % environ des lapins inoculés, au processus méningitique fait suite et s'ajoute une atteinte parenchymateuse, une névraxite. Les vais-

seaux, les septums qui pénètrent de la méninge dans le tissu nerveux, présentent eux aussi, des infiltrations lymphocytaires. Ces manchons périvasculaires sont répartis aussi bien dans la substance blanche que dans la substance grise; ils diminuent en général d'importance à mesure que l'on s'éloigne de la méninge.

L'infiltration lymphocytaire des gaines périvasculaires de Robin-Virchow constitue la lésion constante et la plus caractéristique de l'encéphalomyélite provoquée chez le lapin par l'inoculation sous-arachnoïdienne du virus ourlien, mais ce n'est pas la seule.

On rencontre aussi, fréquemment, dans la substance grise du névraxe, des nodules peu denses à limites imprécises composés de cellules rondes, ou le groupement de cellules névrogliques par 5 ou 6, en rosette, ou enfin une exagération de la satellitose névroglique autour de cellules nerveuses en chromatolyse.

Beaucoup plus exceptionnellement on observe dans le cerveau, des nodules non périvasculaires, constitués par une agglomération dense de lymphocytes.

L'atteinte des fibres nerveuses enfin, est toujours discrète, la démyélinisation est diffuse, touchant quelques fibres au milieu d'autres fibres intactes; elle n'est pas systématisée ni à topographie périvasculaire.

*
* *

Il nous faut maintenant interpréter ces lésions et situer la méningoencéphalomyélite ourlienne dans le cadre des infections aiguës non suppurées du système nerveux.

Or, la classification des névraxites offre de grandes difficultés. Notre ignorance des germes infectieux rend impossible leur groupement d'après l'étiologie. Ainsi, en est-on réduit à adopter une classification fondée sur l'analyse des lésions histologiques et en particulier sur la topographie de ces lésions. De ce point de vue anatomique, LEVADITI a classé les infections aiguës du système nerveux en trois catégories: les leuconévraxites qui lèsent électivement la substance blanche du névraxe; les polionévraxites qui touchent avec prédilection la substance grise, les mésodermoses neurotropes enfin, qui atteignent surtout les éléments mésodermiques du système nerveux central (méninges, plexus choroïdes, vaisseaux).

Mais la classification anatomique ne résout pas toutes les difficultés. En effet, il apparaît que, dans les groupements ainsi délimités, « l'affinité de système » des virus n'est pas exclusive mais seulement dominante et que l'électivité des lésions pour tel ou tel élément du névraxe est loin d'être absolue. Il en résulte que, dans chaque cas particulier, on peut rencontrer à la fois, des dégénérescences cellulaires, des destructions myéliniques, une inflammation méningo-vasculaire; parmi ces altérations diverses, il est souvent difficile de dire quelle est la lésion première, en date et en importance, qui doit permettre de classer l'affection.

De ces difficultés, donnons un exemple: quand apparurent les accidents nerveux consécutifs à la vaccination, un des premiers observateurs LUCKSCH (1)

(1) Cité par Van BOUWDYK BASTIAANSE. *Revue neurologique*, mai 1932.

déclara « que l'image histologique de la maladie nouvelle était absolument celle de l'encéphalite aiguë d'Economo ».

Or, maintenant, l'encéphalomyélite post-vaccinale est considérée comme le type des leuconévrites, tandis que la maladie de VON ECONOMO appartient au groupe des polionévrites. On voit donc que la classification des lésions ne se déduit pas d'emblée de leur description.

C'est ainsi que les chercheurs ont été amenés à préciser par l'expérimentation les causes de l'affinité variable des divers virus neurotropes.

Cette étude expérimentale n'est pas achevée; nos connaissances de la pathologie générale des ultravirus neurotropes sont encore sur bien des points imprécises. Nous ignorons, en particulier, les causes déterminantes des leuconévrites. Pour les polionévrites et les mésodermoses neurotropes, au contraire, la classification anatomique se double d'une interprétation pathogénique basée sur l'étude expérimentale des voies diverses empruntées par les virus pour pénétrer et se propager dans le névraxe.

En fait, la notion expérimentale de la voie d'accès du virus constitue le lien le plus solide qui unisse les infections disparates groupées sous la dénomination anatomique de polionévrites.

Nous serons obligés, pour interpréter les lésions de l'encéphalomyélite ourlienne expérimentale du lapin de tenir compte de cette notion de la voie d'accès.

Nous allons donc maintenant étudier successivement les lésions caractéristiques des leuconévrxites, des polionévrxites et des mésodermoses neurotropes (2) et confronter chaque fois, le type lésionnel de ces diverses névrxites avec celui de l'encéphalomyélite ourlienne expérimentale du lapin.

1° Parmi les *leuconévrxites*, deux groupes doivent être considérés; le premier est celui des infections autonomes primaires du système nerveux. Elles sont caractérisées par un processus de démyélinisation évolutive. L'évolution plus ou moins aiguë, la localisation variable de l'atteinte myélinique a permis de distinguer diverses maladies dont le chef de file est la sclérose en plaques et qui comprend en particulier la maladie de Schilder et l'ophtalmoneuromyérite.

Le deuxième groupe est constitué par les manifestations névrxitiques que l'on observe au cours de diverses maladies infectieuses (3) (encéphalomyélites de la vaccination, de la rougeole et des diverses fièvres éruptives).

Les phénomènes histopathologiques caractéristiques sont les suivants: une démyélinisation rapide à topographie péri-vasculaire (surtout péri-veineuse). Ce processus de désintégration myélinique détermine une prolifération gliale également périvasculaire: les

(2) Voir Rapports et Discussions. *Congrès Neurologique International de Berne*, 1931, sur les infections aiguës non suppuratives du système nerveux.

(3) Van BOGAERT. *Revue neurologique*, juillet 1932.

manchons névrogliaux sont larges et se prolongent insensiblement dans le parenchyme nerveux.

L'atteinte des cellules nerveuses est toujours discrète et d'importance secondaire, dans les cas de gravité moyenne du moins. De même la leptoméningite est-elle très atténuée.

Telles sont les lésions typiques des névraxites des fièvres éruptives; il ne s'agit d'ailleurs là, que d'un schéma que modifient l'affinité diverse des virus, l'intensité et la durée de l'infection.

Il est inutile de souligner l'opposition qui existe entre les lésions constatées chez nos lapins et les lésions des leuconévraxites que nous venons de décrire: pas de traits communs, non seulement avec le groupe de la sclérose en plaques, mais aussi avec les névraxites des maladies éruptives. Au cours de l'encéphalomyélite déterminée chez le lapin par l'inoculation sous-arachnoïdienne de virus ourlien, la démyélinisation, phénomène d'ailleurs accessoire, ne se produit pas autour des vaisseaux; les manchons périvasculaires sont constitués par la prolifération intra-adventitielle de cellules d'origine hémotogène, de lymphocytes; la réaction gliale ne se produit que secondairement, elle demeure toujours beaucoup moins intense que la réaction lymphocytaire des espaces méningo-périvasculaires.

2° *Les polionévraxites* (ou ectodermoses neurotropes). Différente des leuconévraxites, l'encéphalomyé-

(4) LEVADITI. *Poliomyélite - Encéphalite - Herpès*. Masson, 1922.

lite ourlienne du lapin se sépare également des polio-névrites.

Dans cette catégorie, qui comprend la rage, la poliomyélite, l'encéphalite, l'herpès expérimental, la lésion typique est constituée par l'altération de certains groupements de cellules nerveuses; cette atteinte neuronale élective est conditionnée par la voie d'accès du virus; dans ces infections le virus neurotrope gagne le système nerveux central en se propageant le long des nerfs (neuroprobiasie de Levaditi). Au terme de cette migration centripète, la cellule nerveuse subit électivement l'attaque du virus (inclusions cellulaires, neuronolyse et neuronophagie).

Pour chacune des affections de ce groupe, il existe au niveau du névraxe une localisation caractéristique des lésions en rapport avec l'affinité particulière du virus et avec la voie de cheminement suivie par lui. Les lésions névritiques sont ainsi en relation directe avec la porte d'entrée du virus; elles en représentent, suivant l'expression de MARINESCO (5), la zone de projection.

Les lésions de la névrite ourlienne du lapin, observées par nous, sont bien différentes: réparties à la fois dans la substance blanche et dans la substance grise, elles sont caractérisées, avant tout, par l'infiltration des espaces périvasculaires, l'atteinte des éléments nobles est un phénomène secondaire, inconstant, toujours discret.

L'encéphalo-myérite ourlienne du lapin diffère donc des ectodermoses neurotropes, dont les lésions typi-

(5) MARINESCO. *Revue neurologique*, janvier 1932.

ques sont déterminées par la propagation d'un virus à affinité polionévrauxique.

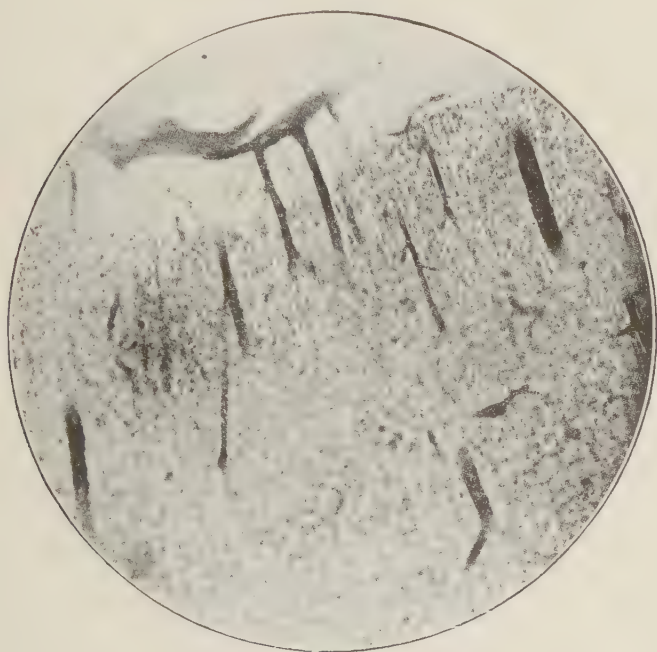
3° *Les mésodermoses neurotropes.* — Ce groupe d'affections est caractérisé « par des altérations se localisant de préférence dans le système mésodermique de l'axe cérébrospinal (méninges, plexus choroïdes et vaisseaux). Leur étendue varie suivant l'intensité du processus infectieux, sans que les cellules dérivées de l'ectoderme (neurone et névroglie) en subissent l'atteinte ». L'image typique est représentée par l'infiltration de la méninge et des espaces périvasculaires par des éléments cellulaires d'origine sanguine, polynucléaires, plasmocytes ou lymphocytes, suivant la nature du virus et l'intensité de l'infection.

Il en est ainsi des infections provoquées par la plupart des microbes visibles et cultivables et expérimentalement de la lymphogranulomatose névrauxique du singe (LEVADITI) (6).

Or, il est facile de comprendre qu'étant consécutive à une inoculation de virus par voie sous arachnoïdienne, la méningo-encéphalomyélite ourlienne expérimentale du lapin est d'abord une mésodermose neurotrope obligée. Le type lésionnel est ici commandé par la voie d'accès du virus. Porté directement dans les espaces sous-arachnoïdiens, infectant le liquide céphalorachidien, le virus ourlien baigne, avec ce liquide, les moindres interstices, replis et prolongements de la méninge molle.

(6) LEVADITI. *An. de l'Inst. Pasteur*, 1932, t. I, p. 27.

Doué de pouvoir offensif, il y détermine une réaction inflammatoire. Sans doute ne borne-t-il pas là ses effets, mais dans un premier stade du moins, le



MICROPHOTO 14

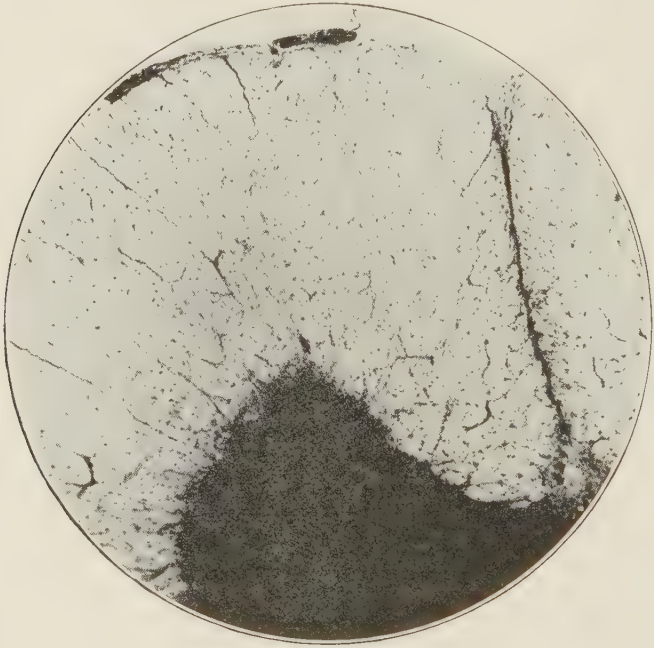
Méningo-encéphalite ourlienne

En haut, la méninge avec ses vaisseaux dilatés pénétrant à l'intérieur de l'écorce cérébrale

A gauche, nodule inflammatoire. Gr.: 45

virus ourlien injecté dans le liquide céphalo-rachidien se comporte comme toute substance soluble et diffusible, introduite dans les espaces sous-arachnoïdiens. On connaît à ce sujet les belles recherches de

RISER (7) et de ses élèves sur la perméabilité ménagée à l'absorption. Ces auteurs ont utilisé pour leur étude une substance inerte, soluble, non neurotrope et non toxique, qu'ils injectaient par voie sous-arachnoï-



MICROPHOTO 15

Méningo-myélite ourlienne
Infiltration de toutes les gaines vasculaires
et du sillon antérieur de la moelle. Gr.: 45

dienne et qu'ils précipitaient ensuite en granules visibles dont ils pouvaient étudier la répartition dans le parenchyme nerveux.

(7) RISER, *Biologie Médicale*, octobre-novembre 1936.

Or, comme on peut le voir par les figures ci-contre (Microphotos 14 et 15 et dessin), la répartition des



MOELLE CERVICALE

Injection *in vivo* du réactif de Weed dans les espaces sous-arachnoïdiens, à pression normale pendant 5 heures. Précipitation du réactif, post-mortem sous forme de granules insolubles et parfaitement visibles (Dessin emprunté à Riser).

granulations colorées de substance chimique dessine les mêmes images histologiques que la réaction lymphocytaire méningopérivasculaire déterminée par

le passage du virus ourlien dans les espaces sous-arachnoïdiens; même pénétration profonde du virus et du colorant dans les espaces périvasculaires médullaires et cérébraux, même infiltration en faible profondeur du cervelet, limitation analogue de l'infiltration au pôle interne des ganglions cérébrospinaux avec intégrité du pôle externe et du nerf de conjugaison.

Il ne s'agit là évidemment que d'une analogie; on ne saurait comparer, en effet, une substance inerte non neurotrope à un virus capable de léser les cellules nerveuses.

Cette analogie explique cependant de façon claire et précise comment s'effectue la diffusion du virus ourlien au niveau du névraxe après inoculation intrarachidienne. Elle rend compte de la topographie et de la répartition des lésions; elle montre que le cheminement du virus dans les espaces sous-arachnoïdiens et son élimination s'effectuent par les lois communes de la perméabilité méningée à l'absorption.

Des lésions identiques à celles de la névraxite ourlienne expérimentale doivent donc s'observer toutes les fois que l'infection est diffusée par l'intermédiaire du liquide céphalo-rachidien.

Cette diffusion peut se voir au cours des ectodermoses neurotropes les plus typiques. Nous avons plus haut opposé l'encéphalomyélite ourlienne du lapin aux polionévrxites. Cette opposition serait, en effet, complète si les virus à affinité polionévrxique se propageaient strictement et uniquement par voie axonique.

Mais, en fait, dans son cheminement centripète le

long du nerf, le virus neurotrope, à son point d'entrée dans le névraxe, rencontre la méninge. Et la diffusion du virus peut dès lors se produire, dans certains cas, par voie méningée: si, au cours de la poliomyélite, le liquide céphalo-rachidien est peu infectant, il n'en est pas de même dans l'herpès expérimental. D'après MARINESCO « la propagation dans le névraxe du virus herpétique après inoculation cornéenne, se fait spécialement par les espaces sous-arachnoïdiens et les gaines périvasculaires ». Virus ourlien et virus herpétique, portés dans les espaces sous-arachnoïdiens, l'un par inoculation expérimentale directe, l'autre par propagation le long des nerfs, infectant l'un et l'autre le L.C.R., détermineront tous deux des lésions analogues de méningite diffuse, d'infiltration lymphocytaire des septa et des vaisseaux sans prédisposition régionale, des foyers malaciques par oblitération vasculaire (rares dans l'encéphalite ourlienne), et enfin quand le virus a traversé la membrane périvasculaire piogliale, une réaction névrogliique « étouffant les cellules nerveuses ».

En effet, si la méningoencéphalomyélite ourlienne expérimentale du lapin est d'abord une mésodermose neurotrope tout à fait comparable à la lymphogranulomatose névraxique du singe, dans un deuxième stade, tandis que le virus de la maladie de Nicolas-Favre demeure cantonné dans la méninge molle et dans ses prolongements périvasculaires, le virus ourlien peut franchir, comme le fait le virus herpétique, la membrane piogliale périvasculaire et déterminer alors des lésions d'encéphalite vraie: prolifération

névroglique, altération des cellules nobles, désintégration myélinique. Cependant l'affinité neurotrope du virus ourlien demeure faible et inférieure à celle du virus de l'herpès.

*
* *

En résumé donc les lésions caractéristiques de l'encéphalomyélite expérimentale du lapin correspondent à une mésodermose neurotrope prédominante, l'atteinte méningée et la prolifération hématogène péri-vasculaire primant la lésion des éléments nobles du névraxe. De telles lésions sont sous la dépendance stricte de la voie d'inoculation du virus.

CONCLUSIONS

Du travail expérimental que nous avons entrepris, nous pouvons dégager les conclusions suivantes :

1° Il est possible de réaliser chez le lapin une infection ourlienne expérimentale grâce à l'inoculation, par voie sous-arachnoïdienne, du liquide céphalo-rachidien d'homme atteint de méningite ourlienne.

2° Cette infection se traduit par une première phase de méningite décelable, au 4^e-6^e jour, par des modifications cyto-chimique du liquide céphalo-rachidien ; ce processus dure une huitaine de jours, et se termine par la guérison.

3° A cette phase méningée succède, chez certains animaux, une phase d'encéphalo-myélite, évoluant en trois semaines environ, et également curable.

4° A l'examen histologique du système nerveux des animaux sacrifiés, cette névraxite se caractérise par les lésions suivantes (cerveau et moelle) : infiltration périvasculaire à lymphocytes, nodules inflammatoires à l'intérieur du parenchyme nerveux, réaction névroglique qui accentue en particulier la satellitose, et enfin lésions des cellules nerveuses d'ailleurs secondaires et limitées.

5° Le liquide céphalo-rachidien utilisé ne renfermait aucun germe figuré, et se montrait actif après passage sur bougie Chamberland L 2.

6° L'épreuve de l'immunité active apporte la preuve qu'il s'agit d'une infection spécifique; les épreuves d'immunité passive ne sont pas absolument décisives.

7° Les lésions expérimentales obtenues par cette méthode permettent de classer le virus ourlien parmi les agents des mésodermoses neurotropes.

VU:

Nancy, le 20 Mai 1937.

Le Président de Thèse,

DE LAVERGNE.

VU ET APPROUVÉ:

Nancy, le 25 Mai 1937.

Le Doyen de la Faculté de Médecine,

L. SPILLMANN.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER:

Nancy, le 26 Mai 1937.

Le Recteur de l'Académie,

L. BRUNTZ,

Président du Conseil de l'Université.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
AVANT-PROPOS	VII
INTRODUCTION	XI
HISTORIQUE	1
Réflexions sur l'histoire	24
Bibliographie	28
CHAPITRE PREMIER. — <i>Conditions expérimentales</i>	31
CHAPITRE II. — <i>Première phase de l'infection : La méningite expérimentale du lapin</i>	41
CHAPITRE III. — <i>Deuxième phase de l'infection : L'encéphalo-myéélite expérimentale du lapin</i>	61
CHAPITRE IV. — <i>De la nature ourlienne du processus de méningo-myélo-encéphalite observé</i>	87
CHAPITRE V. — <i>Résumé des constatations expérimentales</i>	105
CHAPITRE VI. — <i>Place de l'encéphalomyélite ourlienne expérimentale dans la classification des névraxites.</i> ..	109
CONCLUSIONS	123

